

## CAPÍTULO II

**HEMOPATÍAS CARACTERIZADAS  
POR ALTERACIONES PREDOMINANTES  
EN LA SERIE GRANULOCÍTICA**

Estudiaremos en este grupo un conjunto de hemopatías que se caracterizan esencialmente por perturbaciones exclusivas o predominantes en la serie granulocítica. Para su mejor comprensión es necesario tener bien presente cual es la morfología de los elementos granulocíticos, su génesis a partir de las células inmaduras de los parénquimas mieloides y la estructura de éstos. Este estudio ya lo hemos realizado en capítulos anteriores y, como complemento, estudiaremos ahora la fisiología de los granulocitos para luego entrar de lleno en su patología.

*Funciones de los granulocitos o polinucleares*

Se sabe, que los leucocitos polinucleares o granulocitos examinados "in vivo", presentan modificaciones morfológicas y movimientos de traslación de tipo ameboide. Estos movimientos ameboides son lentísimos y se hacen a expensas de la emisión de prolongamientos de la parte hialina del citoplasma (pseudópodos). La velocidad de traslación de un polinuclear se calcula en unas 37 micras por minuto. Para que el leucocito pueda desplazarse necesita un punto de apoyo y estar en un medio líquido que no sea demasiado viscoso. Los granulocitos móviles son sensibles a las excitaciones en general y en especial a los estímulos químicos. Esta última propiedad se conoce con el nombre de *quimiotropismo*, que se llama positivo cuando atrae al leucocito y negativo cuando lo rechaza. En general, las sustancias de desintegración de los tejidos tienen un quimiotropismo positivo, lo que nos explica la aparición de polinucleares en los focos inflamatorios o necróticos. Las toxinas microbianas tienen, en general, quimiotropismo positivo.

Los leucocitos son capaces de incorporar a su protoplasma cuerpos extraños, tales como bacterias, restos celulares, etc. Este englobamiento se conoce con el nombre de fagocitosis y los polinucleares con el de micrófagos de Metchnikoff.

Las partículas que van a ser fagocitadas se ponen en contacto con los leucocitos, en virtud de fenómenos físicos debidos sobre todo a la baja tensión superficial del citoplasma leucocitario. Luego se produce la penetración de la partícula en el interior de la célula y una vez dentro es sometida a la acción de los fermentos digestivos celulares. Si la partícula englobada es un microbio, puede suceder que éste sea digerido por el leucocito o, por el contrario, el microorganismo puede vencer al leucocito y cultivar en su interior. Otras veces la bacteria resiste a la acción digestiva del leucocito sin matarlo y, en estos casos, microbios virulentos pueden ser diseminados por los microfagocitos.

Los polinucleares neutrófilos tienen gran poder fagocitario, mucho menos los eosinófilos y nulo los basófilos.

Otra propiedad de los leucocitos, derivada de su movilidad, es la *diapédesis* que consiste en el pasaje a través de las paredes de los vasos. Se trata de un fenómeno fisiológico que se intensifica mucho en los procesos inflamatorios. Cuando se va a producir la *diapédesis* los leucocitos se acercan a la pared del vaso (marginación de los leucocitos), luego emiten pseudópodos que atraviesan la pared vascular y luego la célula sigue al pseudópodo saliendo fuera del vaso. Los polinucleares dotados de estas propiedades fundamentales poseen, además, una serie de *fermentos*. En primer lugar, en el protoplasma de los granulocitos existen *fermentos proteolíticos*, llamados también fermentos tríplicos por tener una acción similar a la de la tripsina. Estos fermentos pueden transformar las albúminas en peptonas y en aminoácidos, licuar la gelatina, digerir la caseína, la fibrina, etc. Estos hechos explican que la sangre de los enfermos con leucemia mieloide presente propiedades proteolíticas netas que faltan en la leucemia linfoide, lo que demuestra que es a los granulocitos y no a los linfocitos que se debe la secreción de fermentos proteolíticos (Muller y Jochmann). Quizás por la acción de estos fermentos los polinucleares intervengan en la digestión normal. Loeffler y Marchal mostraron que después de la ingestión de sustancias nitrogenadas, especialmente de carne, se verifica en la cavidad gástrica un aflujo de polinucleares (leucopédesis gástrica) que refuerza la acción de la pepsina. Los fenómenos histolíticos y proteolíticos que se verifican en la inflamación, en las supuraciones, en la resorción de los exudados, hematomas, etc., son debidos a la acción proteolítica de los polinucleares. Los nucleoproteidos no son digeridos por los fermentos proteolíticos de los polinucleares. Junto a los fermentos proteolíticos pueden segregarse fermentos coagulantes. También los leucocitos segregan un fermento, la citozima, que junto con otro fermento del suero, la serozina, interviene en la coagulación de la sangre. Una secreción deficiente de citozima explica en

parte la incoagulabilidad sanguínea de los hemofílicos. Los **granulocitos** no segregan lipasa, en cambio se ha señalado en ellos la presencia de *amilasa* capaz de digerir el almidón. Loepper y Marchal han señalado la leucopédesis gástrica después de la ingestión 'de almidón.

Lo mismo que otros fermentos celulares del organismo, los granulocitos tienen *fermentos oxidantes*, entre los que hay que distinguir las oxidasas, las peroxidasas y las catalasas. Las *oxidadasas* son fermentos oxidantes que llevan rápidamente el oxígeno en contacto con el cuerpo a oxidar; ese cuerpo, sin la ayuda de los fermentos oxidantes se oxidaría muy lentamente. Las *peroxidasas* actúan disociando un peróxido para fijar el oxígeno. Entre los leucocitos, las reacciones de las *oxidadasas* y de las *peroxidasas* son propias de los mielocitos y de los granulocitos neutrófilos y eosinófilos. La reacción es negativa en los basófilos y en los linfocitos y variable en los monocitos. En el pus, formado por leucocitos polinucleares, existen *oxidadasas* que faltan en el pus de los abscesos fríos linfocitarios. Partiendo de estos elementos Schultze propuso la investigación de las reacciones de las *oxidadasas* y *peroxidadasas* para diferenciar las leucemias linfoides de las mieloides. Es bueno retener que entre las células de la leucemia mieloide, las que dan más intensamente las reacciones de las *oxidadasas* son los mieloblastos y los promielocitos.

La leucopenia, tan característica del choque coloidoclásico, se debería a una leucocitolisis. exagerada que liberaría una gran cantidad de *oxidadasas* que provocaría una intensa oxidación de los aminoácidos y las purinas; en favor de tal interpretación está la gran eliminación de residuos azoados por la orina, después del choque hemoclásico.

Las correlaciones entre las funciones leucocitarias y los procesos de defensa e inmunidad constituyen un tema de patología general bien conocido sobre el que no insistiremos.

### **Variaciones cuantitativas de la fórmula leucocitaria**

Ya hemos dicho que existe una fórmula leucocitaria normal y son bien conocidos los porcentajes de los elementos celulares que la integran.

En general, se indica con el nombre de **Zeucocitosis** el aumento de los glóbulos blancos en la sangre circulante y con el nombre de **Zeucopenia** su disminución.

En la parte *referente a la leucocitosis neutrófila*, es necesario hacer notar que el aumento se debe a un número mayor de elementos granulocíticos adultos, bien diferenciados; a lo más se encuentra raramente algún mielocito o algún metamielocito neutró-

filo, que si bien son células no completamente maduras ya tienen una maduración muy avanzada. Estos hechos permiten diferenciar la leucocitosis del aumento de glóbulos blancos que se encuentra en la sangre periférica de las leucemias; en éstas las células inmaduras son numerosísimas y al lado de los mielocitos y **meta**-mielocitos se encuentran mieloblastos y promielocitos, que son elementos muy inmaduros, y aun las células **fuentes** de los elementos polinucleares, los hemocitoblastos. Por otra parte, en la leucemia existen elementos que en condiciones normales no intervienen en la granulocitogénesis, como el hemohistioblasto. Como se ve, lo que separa la leucocitosis de la leucemia no es la cantidad sino la calidad de los elementos, puesto que, si bien en general en las leucemias el número de glóbulos blancos es mayor que en la leucocitosis, puede acontecer que en ambas dicha cifra sea igual.

Si recordamos lo que hemos dicho de la génesis de los **polinucleares** o granulocitos, veremos que los granulocitos neutrófilos, en el adulto normal, sólo derivan de los hemocitoblastos de la médula ósea mientras que los eosinófilos pueden derivar, sea del hemocitoblasto o directamente del hemohistioblasto. Esto quiere decir que la *Zeucocitosis neutrófila* es siempre la consecuencia de una hiperactividad de la médula ósea, mientras que en el aumento de los eosinófilos (y lo mismo pasa como veremos más adelante con los monocitos) puede existir la eventualidad de una coparticipación extramedular de naturaleza histioide.

La leucocitosis, cuando obedece a un aumento de los granulocitos, puede ser una leucocitosis total, cuando todos los granulocitos aumentan proporcionalmente, o bien puede ser una **leucocitosis** neutrófila, eosinófila, o **basófila** cuando aumentan aisladamente cada uno de estos elementos. Si recordamos que el número de glóbulos 'blancos es de 6 a 8 mil elementos por  $\text{mm}^3$ , y que un elevadísimo porcentaje de **esos** elementos (70 al 72 %) está formado por polinucleares. neutrófilos, fácil nos será comprender que una leucocitosis total o una leucocitosis neutrófila va siempre acompañada de un aumento de la cifra de glóbulos blancos. En ese sentido, hablamos de leucocitosis cuando la cifra de glóbulos blancos llega a 10 mil por  $\text{mm}^3$ . Pero como el porcentaje de los eosinófilos es sólo de un 2 a un 4 %, es decir, cifras muy bajas, resulta que puede existir una marcada leucocitosis eosinófila (**au**mento de los eosinófilos) sin que la cantidad total de los leucocitos salga fuera de los límites normales. Supongamos que un sujeto tiene 7.000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , con un porcentaje de 3 % de eosinófilos, esta sangre que está dentro de los límites normales tiene 210 eosinófilos por  $\text{mm}^3$ . Si ese sujeto, por cualquier causa hace un aumento de sus eosinófilos hasta un 15 %, tendrá una eosinofilia marcada, puesto que será cinco veces mayor que lo normal,

pero si calculamos qué influencia tiene este aumento sobre el número total de leucocitos, veremos que en realidad, las células eosinófilas aumentaron a 840 por  $\text{mm}^3$ , lo que lleva la cifra globular desde 7.000 a 7.840, es decir, que a pesar de la intensa eosinofilia, la cifra globular total ha quedado dentro de los límites normales. Estos hechos nos demuestran que, para tener un criterio exacto de las modificaciones cuantitativas de los granulocitos, es necesario determinar sistemáticamente el número de leucocitos por  $\text{mm}^3$ , y establecer, además, el porcentaje de cada uno de los elementos, previa clasificación de los mismos para determinar sus cantidades absolutas por  $\text{mm}^3$ .

Se han señalado *variaciones en la fórmula leucocitaria en diversas circunstancias fisiológicas*. Se ha señalado una leucocitosis fisiológica en el recién nacido, en el embarazo (leucocitosis **gravídica**), durante la digestión (leucocitosis digestiva), etc. También el ejercicio muscular y la fatiga son capaces de producir una leucocitosis. El ejercicio muscular intenso durante 30 a 40 minutos, provoca una leucocitosis llamada leucocitosis miógena, que es tanto más intensa cuanto más débil es el sujeto, y cuyo significado es el de una defensa contra los productos tóxicos del recambio, consecutivos al esfuerzo muscular.

En *condiciones patológicas* es posible encontrar un aumento de los granulocitos, dando origen a diversos tipos de leucocitosis. Podemos distinguir :

Leucocitosis	neutrófila.
Leucocitosis	eosinófila.
Leucocitosis	basófila.

La *leucocitosis neutrófila* está condicionada por un aumento de los polinucleares neutrófilos. Es la forma más común. Se encuentra especialmente en un gran número de *enfermedades infecciosas*. La leucocitosis neutrófila de las enfermedades infecciosas es de origen medular y se debe a un mecanismo complejo ligado en parte a la acción de las toxinas microbianas sobre el parénquima mieloide, en parte al quimiotropismo positivo. Forma parte del fenómeno de la inflamación. En general, la intensidad de la leucocitosis depende de la calidad y de la cantidad de toxina. Una leucocitosis cuya cifra sube progresivamente en exámenes progresivos, es índice de una agravación del estado infeccioso. Se acompañan de leucocitosis neutrófila sobre todo la neumonía, las septicemias, las supuraciones, la escarlatina, la erisipela, etc. Ciertas *intoxicaciones* pueden acompañarse de leucocitosis neutrófila (intoxicación saturnina, etc.). Lo mismo ciertos *medicamentos*, como ser el nucleinato de sodio, la esencia de trementina (absceso de fijación), el colargol, el cloruro de calcio, la digitalina, el neo-

salvarsán, etc. La leucocitosis neutrófila se encuentra, además, en muchísimas formas de *anemias secundarias o sintomáticas*, sean consecutivas a hemorragias agudas o crónicas o a intoxicaciones. La *leucocitosis posthemorrágica* es debida a una hiperactividad medular irritativa, con pasaje a la sangre circulante de un mayor número de granulocitos neutrófilos maduros y aun de algún mielocito y metamielocito. Muchos *tumores malignos*, y especialmente el cáncer del estómago, se acompañan de leucocitosis neutrófila. Se ha supuesto, hipotéticamente, que las células cancerosas segregan sustancias leucocitógenas o sustancias con gran quimiotropismo positivo. Si los tumores malignos dan *metástasis en la médula ósea* se produce una gran leucocitosis con pasaje de abundantes elementos inmaduros a la circulación.

Al hablar de la morfología de los leucocitos mencionamos ya la llamada fórmula de Arneht y el hemograma de Schilling.

La *Zeucocitosis eosinófila* se caracteriza por un aumento real de la cantidad de granulocitos eosinófilos por  $\text{mm}^3$ . Como el porcentaje de los eosinófilos es pequeño (2 a 4 %) resulta que puede haber un notable aumento de los eosinófilos sin que la cantidad de leucocitos aumente mayormente. Se sabe que, mientras los granulocitos neutrófilos derivan exclusivamente de la médula ósea, los eosinófilos pueden, además, derivar directamente de los tejidos y tener un origen local, en el sitio en que se desarrolla el proceso patológico. Es muy frecuente encontrar eosinofilia en las *enfermedades de la piel*, como ser el pénfigo, el eczema, la urticaria, la psoriasis, el prurigo; las dermatosis parasitarias; las eritrodermias tóxicas, etc. También se le encuentra en el curso de las *enfermedades parasitarias* (equinococosis, helmintiasis, anquilostomiasis, filariosis, triquinosis, etc.). Las *enfermedades alérgicas* (asma bronquial, rinitis espasmódica, enfermedad sérica, asma del polen, colitis mucomembranosa, edema de Quincke, etc.) muy frecuentemente se acompañan de eosinofilia. En las *enfermedades infecciosas*, en general, los eosinófilos desaparecen al comienzo y durante el período de estado, para reaparecer a veces en forma de verdaderas crisis durante la convalecencia. La escarlatina puede hacer excepción a esta regla y dar eosinofilia durante las primeras etapas. En ciertos tipos de tuberculosis se pueden observar eosinofilias elevadas. Hay pleuresías serofibrinosas y derrames pleurales del neumotórax con gran eosinofilia en la sangre y en el líquido pleural. Hemos visto también una discreta eosinofilia en ciertos tipos de adenopatías tuberculosas. Algunos *medicamentos* pueden provocar eosinofilia; entre ellos el yoduro de potasio, el salicilato de sodio, el neosalvarsán, el ácido pícrico, los extractos inyectables de hígado, la antipirina, el fósforo, etc. En la *linfo-*

*granulomatosis maligna* y en ciertos *tumores malignos* se puede observar una elevada eosinofilia. Existen, además, en la literatura médica, cuadros hemáticos caracterizados por una gran leucocitosis, que puede llegar hasta 300.000 leucocitos por mm<sup>3</sup>, y una gran eosinofilia, que puede alcanzar hasta el 90 %. Estos casos, señalados primero por Stillman (1912) y luego por Giffin y otros, fueron descritos con la denominación de leucemias a células eosinófilas o *leucemia eosinófila*, denominación impropia, ya que faltan las células inmaduras que caracterizan a los procesos leucémicos (Ferrata) .

La *Zeucocitosis basófila* no está aún bien documentada en lo que se refiere a su producción y a los procesos patológicos que pueden determinarla.

Ya hemos estudiado la génesis de los granulocitos, su morfología, sus funciones y las variaciones de la fórmula leucocitaria en condiciones fisiológicas y patológicas. Estamos, pues, en condiciones de abocarnos al estudio de las principales hemopatías caracterizadas por una alteración exclusiva o predominante de las células de la serie granulocítica y de los órganos y tejidos que les dan origen.

Desde un punto de vista muy general, se pueden dividir estos procesos en procesos hiperplásicos o de multiplicación celular y procesos aplásicos o de insuficiencia en la producción celular.

Distinguiremos, pues :

- A) Hemopatías granulocitarias hiperplásicas.
- B) Hemopatías granulocitarias aplásicas.

### A) Hemopatías granulocitarias hiperplásicas.

Para poder comprender con claridad el problema de las hemopatías granulocitarias hiperplásicas, es necesario tener en cuenta varios elementos. Hay que recordar que, en condiciones normales, en la vida extrauterina, los granulocitos derivan de los hemocitoblastos de la médula ósea. Estos hemocitoblastos de la médula ósea pueden no diferenciarse morfológicamente de los hemocitoblastos del tejido linfoide; sin embargo, ambos hemocitoblastos son células ya funcionalmente orientadas, unas en sentido mieloide y otras en sentido linfoide. El hemocitoblasto de la médula ósea normal da origen a los elementos de la serie granulocítica, de la serie roja y de la serie megacariocítica. Tiene, pues, una polivalencia funcional, es decir, es capaz de dar origen a células distintas. En ciertos procesos hiperplásicos, que caracterizan a las hemopatías granulocitarias hiperplásicas, los hemocitoblastos

de los parénquimas mieloides adoptan una orientación predominante hacia la serie granulocítica (orientación mieloblástica) . Pero hay aún más : las hemopatías granulocitarias hiperplásicas no se reducen a simples hiperplasias a nivel de los parénquimas mieloides (médula ósea) sino que, dichas hiperplasias, desbordando los límites orgánicos interesan a todos los tejidos con capacidad citohematógena. Ya en los primeros capítulos hemos insistido sobre la capacidad hematógena potencial que posee todo el tejido mesenquimatoso indiferenciado y, especialmente, una de sus partes constitutivas más orientadas hacia estas funciones, como lo es el sistema retículo endotelial. Pero el mesénquima en general y el sistema retículo endotelial en particular, que en un momento dado de la vida intrauterina han dado origen a todos los elementos citohematógenos, sólo conservan en el adulto una pequeña actividad hematopoyética, limitada a la producción de monocitos. Sin embargo, ese mesénquima conserva potencialmente su capacidad citohematógena y, bajo la influencia de estímulos patológicos, puede volver a funcionar como tejido hematopoyético y dar origen a cualquiera de los elementos de la sangre adulta o embrionaria. En los procesos a que nos referimos aquí la orientación de la producción celular se manifiesta -hacia la serie granulocítica. El hecho importante y fundamental es que las **hemopatías hiperplásicas granulocitarias no son sólo hiperplasias orgánicas limitadas a los parénquimas mieloides sino que, además, son hiperplasias difusas, con despertar citohematógeno a orientación granulocítica de todo el tejido mesenquimatoso y más especialmente del sistema retículo histiocitario.**

Estas hiperplasias difusas, explican la frecuencia de los focos mieloides extramedulares que se forman "in situ" a partir de los elementos hemohistioblásticos del mesénquima y que, por tanto, no son metástasis de parénquima mieloides llegadas por vía hematógena, como se sustentó en un tiempo.

Hechas estas precisiones estudiaremos :

- 1º) Hemopatías granulocitarias hiperplásicas difusas.
- 2º) Hemopatías hiperplásicas tumorales.

## 1º) HEMOPATÍAS GRANULOCITARIAS HIPERPLÁSICAS DIFUSAS. LEUCEMIAS Y SEUDOLEUCEMIAS MIELOIDES.

Entran en este grupo un conjunto de hemopatías caracterizadas por procesos de hiperplasia primitiva predominantemente granulocitaria, que interesan difusamente los parénquimas mieloides y los tejidos hemohistioblásticos (dentro de los cuales está comprendido el sistema retículo endotelial) .

En este grupo corresponde estudiar las **leucemias mieloides y lasseudoleucemias mieloides**.

En lo referente al conocimiento de estos procesos, debemos decir que fué Virchow el que reconoció la leucemia (1845) distinguiendo poco tiempo después (1853) dos tipos principales de leucemia : una a grandes células que creía de origen esplénico y otra a pequeñas células que consideraba de origen linfático. En 1870 Neumann descubre la existencia de alteraciones medulares en las leucemias. Después de haber perfeccionado las técnicas de coloración de las células sanguíneas, Ehrlich y Lazarus, en 1898, distinguieron dos tipos fundamentales de leucemia, fácilmente diagnosticables por el examen de la sangre circulante: la leucemia linfática, caracterizada por la presencia de células inmaduras de la serie linfocítica, y la leucemia mieloides, con células inmaduras de la serie granulocítica. Considerando que la leucemia mieloides era debida exclusivamente a una hiperplasia de la médula ósea, se supuso que todos los focos mieloides extramedulares eran de origen metastásico, a punto de partida medular. Actualmente, la mayoría de los hematólogos hace intervenir al tejido retículo histiocitario difuso y los nódulos leucémicos extramedulares se formarían a partir de los hemohistioblastos de los tejidos. Muy frecuentemente, en las leucemias, se encuentran células histioides y granulocitos maduros e inmaduros de origen hemohistioblástico directo (*Ferrata*) en la sangre circulante. Vemos, pues, que la leucemia granulocitaria consiste en una hiperplasia difusa, que interesa no sólo los órganos granulocitógenos sino todos los tejidos hemohistioblásticos que, de potencialmente hematógenos que eran, se han transformado en elementos de producción de células sanguíneas, predominando la formación granulocitaria.

Desde 1868, Conheim había individualizado con el nombre deseudoleucemia, aquellos casos en que se encontraban las alteraciones anatomopatológicas señaladas por Virchow en las leucemias pero cuyo síndrome hemático leucémico no existía. Se les llamó también leucemias aleucémicas. El concepto se ha mantenido. hasta hoy y actualmente se llamanseudoleucemias mieloides aquellos procesos de hiperplasia granulocitaria difusa, similares a los de la leucemia mieloides pero sin síndrome leucémico sanguíneo. La diferenciación entre leucemia yseudoleucemia mieloides y su caracterización es mucho más fácil en los procesos a curso crónico que en los procesos a marcha aguda.

En general, a todos estos procesos leucémicos oseudoleucémicos, que interesan preferentemente a los elementos celulares mieloides, se les llama *mielosis*. Ya hemos visto que estas mielosis pueden interesar preferentemente a los elementos, **eritropoyéticos**, dando origen a las mielosis eritrémicas, o bien a los elementos

eritro y granulocitopoyéticos simultáneamente, originando las mielosis eritroleucémicas. Pero, cuando el proceso hiperplásico difuso interesa en forma exclusiva o predominante a los elementos orgánicos y de los tejidos productores de granulocitos, estamos en presencia de una mielosis granulocítica que será leucémica o aleucémica, según tenga o no repercusión sobre el cuadro sanguíneo periférico. Estudiaremos, pues, sucesivamente :

- a) La mielosis leucémica crónica.
- b) La mielosis aleucémica crónica.
- c) La mielosis aguda.
- d) Los estados leucemoides.

**a) LA MIELOSIS LEUCÉMICA CRÓNICA  
O LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA**

Una vez definida la enfermedad y establecido el concepto de la misma, pasaremos a hacer su estudio clínico.

El comienzo es lento e insidioso, por lo que, en general, el enfermo consulta al médico cuando su mal está bastante avanzado. Si bien al principio el estado general de nutrición puede mantenerse bueno, al avanzar la enfermedad se nota una desnutrición más o menos marcada con *decoloración de la piel y mucosas*, que se vuelven pálidas y a veces toman un tinte grisáceo. A veces, sin embargo, la decoloración cutáneo mucosa no se produce y mismo puede verse una verdadera eritrosis (formas eritroleucémicas). El enfermo experimenta con frecuencia astenia general, trastornos digestivos sin caracteres especiales, disnea, erectismo cardíaco, dolores óseos espontáneos o provocados por la percusión, sensaciones vertiginosas, estado febril, etc. Ninguno de estos síntomas es especial a la leucemia. Es muy común encontrar síntomas de *diátesis hemorrágica frustra* (epístasis, gingivorragias, etc.) que pueden hacerse muy peligrosos si el proceso se reagudiza espontáneamente o por influencias terapéuticas variadas (rayos X, etc.). En cualquiera de los períodos de la enfermedad pueden aparecer *manifestaciones cutáneas* (eczemas, infiltraciones mieloides, nódulos, etc.), que pueden confundirse con diversas enfermedades de la piel.

La *esplenomegalia* es un síntoma importantísimo y se encuentra casi constantemente (falta sólo en rarísimas excepciones). Es el síntoma que habitualmente orienta al médico hacia el diagnóstico y que obliga al enfermo a consultar, porque ha notado el desarrollo de una tumoración en su hipocondrio izquierdo. El bazo leucémico es duro, liso, indolente y puede llegar a ser muy voluminoso, ocupando casi todo el hemiventre izquierdo. A veces la esplenomegalia se complica de periesplenitis o de infartos cor-

ticales y da crisis dolorosas violentas y roces peritoneales a la auscultación. Si el tumor es grande, los enfermos sienten una sensación vaga de peso en el hipocondrio izquierdo.

El **sistema ganglionar** puede permanecer normal. Es frecuente ver aparecer tumefacciones ganglionares moderadas en las regiones inguinales y axilares. Excepcionalmente se ven grandes adenopatías (forma ganglionar de la leucemia mieloide) .

El **hígado** está, en general, aumentado de volumen. Otras veces es normal. Son excepcionales los casos de compresión de las vías biliares y del sistema porta-cava con síndrome **íctero-as-cítico**.

En **el aparato respiratorio** se han señalado bronquitis y más especialmente derrames pleurales serosos o hemáticos ricos en granulocitos.

Se han visto **hematomas musculares** dando origen a tumora-ciones de ubicación variable.

Los **síntomas neurológicos** no son constantes, pero han sido descritos. Pueden ser debidos a hemorragias del sistema nervioso (más raras en las leucemias crónicas que en las agudas) dando origen a diversos síndromes, a procesos degenerativos primitivos de los cordones medulares o a infiltraciones leucémicas del neuro-eje.

Se ha señalado como síntoma frecuente el **priapismo** por trombosis de los senos **cavernosos**.

En el examen de orina se encuentra, como expresión del metabolismo nuclear celular, un aumento del ácido úrico, de la xantina e hipoxantina y del ácido fosfórico.

Ninguno de los síntomas clínicos es característico y el diagnóstico sólo puede ser afirmado por el examen de la sangre.

### **Estudio de la sangre y de los órganos y tejidos hematopoyéticos**

El **hemograma** nos revela alteraciones constantes y características en su citología. El número de glóbulos blancos está habitualmente muy elevado, variando entre 90.000 y un millón, siendo las cifras más frecuentes de 200.000 a 300.000. Hay formas en que el número de leucocitos sólo alcanza a 30.000-40.000. Pero son las **modificaciones cualitativas de Za serie granulocítica** las que son características y permiten el diagnóstico de la enfermedad. En primer término, se encuentran en la sangre circulante células inmaduras de la serie granulocítica que en condiciones normales sólo se encuentran en la médula ósea. De una manera general, aunque no absoluta, se puede establecer que las células son tanto más jóvenes e indiferenciadas cuanto más rápido es el curso de la afección. No todas las células inmaduras tienen igual valor para

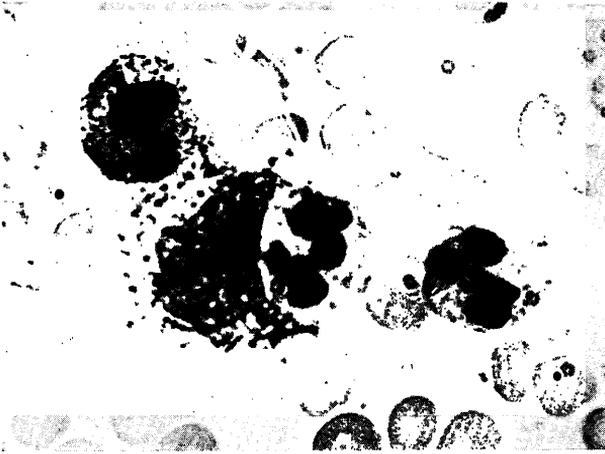


Fig. 33.

La sangre periférica en la leucemia mieloide crónica.-Se observa un hemohistioblasto, dos polinucleares neutrófilos y un eosinófilo.



Fig. 34.

Mielograma en la leucemia mieloide crónica.-Se observan elementos mieloideos en distinto grado de maduración, de tipo mieloblasto, promielocito, mielocito y metamielocito. (Punción esternal.)

el diagnóstico. Conviene recordar que los mielocitos son células jóvenes, pero ya completamente diferenciadas, teniendo solamente que sufrir procesos de envejecimiento ontogénico para alcanzar el polimorfismo nuclear que los transformará en granulocitos circulantes y maduros. La **presencia de mielocitos en la sangre periférica** (mielocitosis), es la *expresión de una hiperactividad del tejido mieloide, pero de ninguna manera es específica de la Eucemia*. Los mielocitos predominan en las formas a evolución lenta. En cambio, la **presencia en la sangre circulante de promielocitos, mieloblastos y hemocitoblastos**, constituye la expresión in-

discutible de un proceso hiperplásico de los tejidos mieloides y su hallazgo **es la condición necesaria y suficiente para establecer el diagnóstico de leucemia. mieloide o leucemia granulocitaria.**

Sin embargo, esta afirmación no es actualmente tan categórica, puesto que, con el uso de los sulfamidados, se han observado reacciones leucemoides, con pasaje a la sangre periférica de elementos jóvenes de la serie granulosa y nosotros, personalmente hemos tenido un caso con 60.000 leucocitos por  $\text{mm}^3$  y pasaje de todas las formas jóvenes a la circulación, inclusive hemohistioblastos y hemocitoblastos. Dicho enfermo hizo simultáneamente, una anemia muy intensa, por debajo del millón. La evolución ulterior fué favorable y la curación completa.

Los diversos elementos maduros e inmaduros de la serie granulocítica que se encuentran en la sangre circulante presentan variaciones de volumen, tanto que se habla de una verdadera anisogranulocitosis. El carácter tumultuoso del proceso hiperplásico leucémico hace que con facilidad aparezcan **células de origen mieloide que se han desviado de su tipo normal.** Es así que se suelen encontrar mielocitos sin granulaciones específicas, células de Rieder y de Türk, granulocitos con un polimorfismo celular excesivo, mastleucocitos anormales, etc.

Como ya hemos dicho, la hiperplasia granulocitaria leucémica, **interesa** no sólo los parénquimas mieloides, sino que también participan en ella los tejidos difusos del mesénquima; es por esta razón que las **células histioides o hemohistioblastos de Ferrata se encuentran constantemente en la sangre circulante de los individuos afectados de mielosis leucémica crónica.** Entre estos elementos de origen histioide se encuentran, al lado de los hemohistioblastos, promielocitos y mielocitos eosinófilos, neutrófilos y eosinófilos de origen hemohistioblástico directo.

En la **serie roja** se encuentran, en general, alteraciones importantes.

Casi siempre existe una anemia secundaria que oscila entre 2 y 3 millones por  $\text{mm}^3$ , pero que puede ser más baja aun. Esta anemia se acompaña, en general, de anisocitosis y poiquilocitosis, de eritrocitos con retículo gránulofilamentoso, con cuerpos de Jolly, con núcleos picnóticos y eritroblastos ortocromáticos y policromatófilos.

Las **plaquetas** presentan, en la sangre circulante, alteraciones cuantitativas y cualitativas. Desde el punto de vista cuantitativo es un hecho demostrado que, constantemente, alcanzan cifras superiores a lo normal. Desde el punto de vista cualitativo las plaquetas de los leucémicos presentan grandes variaciones en el tamaño (anisoplaquetosis) y en la forma (poiquiloplaquetosis). En casos excepcionales, pero muy interesantes, se encuentran, en

la sangre circulante leucémica, **megacariocitos en función plaquetopoyética** y mismo trozos de protoplasma megacariocitario también en plaquetopoyesis.

Además se encuentran linfocitos y monocitos.

En su conjunto, la sangre de los leucémicos presenta un color grisáceo, por aumento de los leucocitos y disminución de los glóbulos rojos, siendo, a veces, de aspecto puriforme.

Los leucocitos maduros e inmaduros de la sangre circulante presentan, en general, una reacción de las oxidasas positiva. El retículo fibrinoso está habitualmente aumentado.

En cuanto al **estudio de los órganos y tejidos hematopoyéticos** haremos resaltar algunas particularidades muy interesantes. La **médula ósea** puede, macroscópicamente, presentar un aspecto rosado o pioide (similar al pus). Histológicamente se comprueban signos de hiperplasia celular difusa; los elementos celulares que intervienen en esta hiperplasia son unos de origen parenquimatoso (hemocitoblastos, mieloblastos, promielocitos, etc.) y otros son de origen histioide (hemohistioblastos, promielocitos y mielocitos histioides, etc.).

Los megacariocitos progenitores de las plaquetas (Wright) están siempre aumentados.

Banti describió también elementos celulares atípicos (células voluminosas con núcleo gigante o con núcleo polilobulado, etc.). Se ven, además, muchísimos vasos infiltrados de tejido granulocítico, que llegaría a la luz del vaso cuyo endotelio faltaría en algunas zonas. Estas infiltraciones vasculares faltarían, para algunos, en las seudoleucemias.

Estas particularidades histopatológicas nos explican las **características del mielograma** obtenido por medio de la punción esternal. En efecto, el mielograma de la leucemia mieloide crónica nos muestra una gran cantidad de células madres de la serie granulocítica (mieloblastos, promielocitos, mielocitos, etc.), numerosos hemohistioblastos con todas las formas de transición entre estos elementos y los granulocitos, hemocitoblastos, megacarioblastos y megacariocitos y muchas plaquetas. Además, se puede a veces observar una reacción eritroblástica del tipo ortoplástico, es decir, sin megaloblastos.

El **bazo** está también invadido por el proceso de hiperplasia mieloide granulocítica y en parte eritroblástica, que concluye finalmente por invadir todo el órgano. El **esplenograma**, obtenido por medio de la punción esplénica, presenta características citológicas similares a las del mielograma. Se encuentra una intensa reacción mieloide con presencia de todas las formas inmaduras de la serie granulocitaria. Ferrata y Franco insisten sobre la frecuencia de formas hemohistioblásticas en orientación granulociti-

tógena. También hay signos de reacción eritroblástica. Se pueden encontrar megacariocitos (Di Guglielmo), pero el hecho es excepcional (Weil). Los linfocitos son escasos.

El *hígado* está en general, aumentado de volumen, presentando una reacción mieloide revelable por el hepatograma.

En los ganglios, pulmones, músculos, tejido conectivo, peritoneo, suprarrenales, etc., pueden observarse formaciones nodulares mieloides.

### *Evolución y pronóstico*

La mielosis leucémica crónica tiene una evolución lenta y progresiva. Al comienzo de la enfermedad el número de glóbulos rojos puede ser normal y lo mismo puede suceder con los glóbulos blancos (período aleucémico preleucémico). Al avanzar la enfermedad aparece la anemia, el número de leucocitos aumenta mucho y hacen su aparición las células inmaduras. Hay formas muy lentamente evolutivas que parecen estar estacionarias y también hay formas en las que la evolución progresiva es interrumpida transitoriamente por períodos de remisión.

Los **medios terapéuticos** provocan remisiones con mejoría de los síntomas clínicos y hematológicos. También se han señalado remisiones por la influencia de enfermedades infecciosas intercurrentes (tifoidea, gripe, erisipela, etc.). Estas remisiones son siempre temporarias y a veces seguidas de empeoramientos rápidos.

La causa de la muerte puede deberse a una reagudización del proceso, a hemorragias, a caquexia o a una enfermedad intercurrente.

La leucemia es una enfermedad incurable y los métodos terapéuticos sólo retardan su terminación fatal. La sobrevida es, en general, inferior a dos años, aunque hay enfermos que han vivido hasta diez años.

### **b) LA MIELOSIS ALEUCÉMICA CRÓNICA O SEUDOLEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Con el nombre de seudoleucemia, los hematólogos han estudiado un proceso de hiperplasia difusa de carácter leucémico, de los órganos y tejidos hematopoyéticos sin manifestación hemática leucémica. Se trata de leucemias escondidas en los órganos y tejidos hematopoyéticos, sin manifestación sanguínea de leucemia, a las que Weil ha designado con el nombre de *criptoleucemias*, insistiendo sobre la importancia de las punciones de los órganos hematopoyéticos para establecer el diagnóstico.

**Es necesario separar bien las seudoleucemias o cripto leucemias, de ciertas leucemias sin leucocitosis y mismo con disminución**

de los leucocitos (leucemias lencopénicas) , caracterizadas por la presencia de células inmaduras en la sangre circulante (hemocitoblastos, mieloblastos, promielocitos, etc.). Lo mismo ciertos casos de aparente pseudoleucemia que rápidamente se terminan en una leucemia verdadera y que en realidad corresponden al período inicial, preleucémico de las leucemias. Debe reservarse la designación de pseudoleucemia o criptoleucemia para aquellos casos en los que el examen de la sangre es normal o revela sólo una mielocitemia escasa y temporaria y, en cambio, en los órganos y tejidos hematopoyéticos existen los procesos hiperplásicos característicos de las leucemias.

La pseudoleucemia mieloide verdadera, encarada dentro de sus propios límites, es muy rara, muchísimo más rara que la pseudoleucemia linfoide, lo que se debería, según Morawitz, al hecho de que el sistema mieloide tiene relaciones más íntimas con los vasos y su proliferación provoca, fácilmente, el pasaje de células inmaduras al torrente circulatorio.

El **cuadro clínico** es, en general, muy similar al de la leucemia y no tiene elementos característicos que permitan diferenciarlo de otros procesos esplenomegálicos (enfermedad de Banti, eritroblastosis, etc.) .

El **hemograma** no presenta elementos característicos.

Los elementos para afirmar positivamente el diagnóstico de pseudoleucemia o criptoleucemia mieloide son los obtenidos por la **punción combinada de la médula ósea y del bazo**. Dichas punciones nos muestran la existencia de un mielograma y de un esplenograma con los mismos caracteres citológicos que se encuentran en la leucemia mieloide.

El **esplenograma** por sí solo no permite afirmar categóricamente el diagnóstico porque existen otros procesos que pueden dar un bazo mieloide más o menos claro (anemia esplénica mieloide, anemia perniciosa, etc.). El verdadero criterio lo da el resultado concordante del mielograma y del esplenograma.

La prueba de la esplenokontracción a la adrenalina (inyección de 1 c.c. de adrenalina al 1 por mil, que provoca la contracción del bazo y la expulsión de su contenido citológico al torrente circulatorio) permite a veces poner en circulación algunos mieloblastos, cuya comprobación puede aclarar el diagnóstico.

Aún no se sabe cuál es la causa de que unas leucemias sean leucémicas y otras pseudoleucémicas.

### c) MIELOSIS AGUDA

**Estudio clínico.**-Si bien en los procesos leucémicos o pseudoleucémicos que adoptan una marcha crónica el cuadro clínico presenta diferencias, según que se trate de formas mieloides o linfoides, los procesos leucémicos agudos, por el contrario son muy

semejantes entre sí desde el punto de vista clínico. Por lo tanto, nada justifica separar clínicamente una leucemia aguda mieloide de una leucemia aguda linfoide. El estudio clínico de las leucemias agudas es indivisible : sólo se diferencian por el estudio hematológico.

Por este motivo haremos aquí *el estudio general que abarca todos los procesos leucémicos agudos*, reservando el estudio de los caracteres hematológicos para los capítulos correspondientes.

Fué Friedreich el que, en 1857, individualizó la leucemia aguda como una entidad clínica definida. Fraenkel, en 1895, destacó la presencia de elementos celulares indiferenciados en la sangre circulante, hecho al que dió gran importancia. Pasaban, pues, a la circulación las células fuentes o primordiales de aspecto linfoide. Numerosos estudios de Ehrlich, Naegeli, etc., mostraron que estos elementos indiferenciados de aspecto linfoide podían ser elementos inmaduros de la serie mieloide o de la serie linfoide. Se llegó, en esta forma a documentar dos formas de leucemia aguda : una de naturaleza mieloide, caracterizada por la presencia de mieloblastos, y otra de naturaleza linfoide, caracterizada por la presencia de las células generadoras de los linfocitos, los linfoblastos. Posteriormente se vió que la leucemia aguda mieloide era más frecuente que la linfoide y que existían también procesos leucémicos a células indiferenciadas, es decir, sin orientación mieloide ni linfoide. Estos procesos leucémicos agudos fueron designados por Ferrata con el nombre de leucemia aguda hemocitoblástica.

El *cuadro clínico* es muy semejante, cualquiera sea la forma hematológica. Entre las manifestaciones más importantes están aquellas que traducen *alteraciones profundas de la crisis sanguínea*. En general, las *manifestaciones hemorrágicas* predominan en las vías aerodigestivas superiores: los labios y la nariz aparecen sanguinolentos y fuliginosos, las mucosas bucal y lingual presentan equimosis y sufusiones sanguíneas, con gruesos coágulos en las amígdalas y en la faringe. A veces se ve, en la iniciación del proceso, epistaxis y hemorragias orales muy abundantes. También se han señalado hemorragias cerebrales, hematomas musculares, etcétera.

Además de las lesiones hemorrágicas existen, muy frecuentemente, lesiones *últero-necróticas* en la cavidad bucofaríngea. Las mejillas, la lengua, el paladar blando y las amígdalas presentan lesiones ulcerosas más o menos difusas y profundas. Hay gingivitis con caída de los dientes y el aliento se hace muy fétido. La salivación es abundante. El conjunto de estas lesiones hemorrágicas y últero-necrosantes de la cavidad bucofaríngea, es parecido al del escorbuto, y por eso se le llama aspecto pseudo escorbútico.

En general hay *fiebre más o menos elevada*, irregular, que puede oscilar entre 37 y medio y 40° grados.

Un síntoma constante y muy importante para orientación del diagnóstico es la *microadenopatía difusa*. A veces se ven grandes hipertrofias limitadas a un solo grupo ganglionar, sea superficial o profundo.

Los dolores óseos son también frecuentes.

La *esplenomegalia* no es constante y sólo excepcionalmente se observa una gran esplenomegalia.

Un *síndrome anémico intenso*, con gran decoloración de la piel y mucosas y con todos los síntomas clínicos de las grandes anemias, es otro de los elementos clínicos muy importantes.

Los infiltrados leucémicos pueden, al desarrollarse al nivel de las serosas, dar origen a derrames serohemáticos muy ricos en células leucocitarias (pleura, peritoneo, pericardio). Estos mismos infiltrados leucémicos, cuando se desarrollan a nivel de la sustancia nerviosa, de las meninges y de las vainas de los nervios, nos explican la frecuencia del desarrollo de *síndromes neuroleucémicos* (Roger y Olmer) que también se encuentran en las leucemias crónicas. En las leucemias, al revés de lo que sucede en las anemias, son más frecuentes las manifestaciones encefálicas que las medulares. Entre las *localizaciones encefálicas* se han señalado cuadros clínicos de coma, hipertensión intracraneana, hemiplejía progresiva, epilepsia localizada, diabetes insípida, reacción meníngea, síndrome cerebeloso, etc. A menudo se observan localizaciones *sobre los nervios craneanos y los órganos de los sentidos*; en general, consisten en parálisis facial, molestias en el oído, retinitis leucémica apreciable al examen oftalmoscópico (lesiones hemorrágicas e infiltración leucocitaria en el fondo del ojo). Entre los *síndromes medulares y de los nervios periféricos* conviene recordar la posibilidad del desarrollo de cuadros clínicos de paraplejía espasmódica, pseudo tabes, mielitis aguda, hematomielia y compresión medular, en los que conviene destacar la importancia de los síntomas sensitivos. Los síndromes de polineuritis son raros. A veces, el desarrollo de infiltraciones leucémicas en el ganglio de la raíz posterior da origen a un síndrome de zona.

También pueden encontrarse determinaciones cutáneas que han sido estudiadas con la denominación de *leucémides*. En general, en las leucemias linfoides agudas, se presentan como pequeñas pápulas un poco sombreadas en su superficie. Pueden ser escasas o abundantes, formando un semillero similar a las formas agudas de la neurofibromatosis. En las leucemias mieloides las manifestaciones cutáneas se presentan como infiltraciones más extendidas, rosadas, a contorno sinuoso. A veces, las determinaciones tegumentarias llegan a constituir nódulos más o menos voluminosos, verdaderas neoformaciones: son las llamadas leucemias a tumores o *sarcoleucemias*.

**En síntesis**, se pueden resumir, con Ferrata, los síntomas clínicos de las leucemias agudas en la siguiente forma : lesiones he-

morrágicas pseudoescorbúticas y lesiones anginosas ulceronecróticas de las mucosas bucofaríngeas, fiebre, cefalea, astenia general, anemia, micropoliadenopatía, dolores óseos y esplenomegalia moderada.

El diagnóstico *clínico* frente a estos cuadros febriles, de marcha infecciosa, con decadencia rápida del estado general, con fenómenos gangrenosos, sufusiones sanguíneas bucofaríngeas y anemia, es imposible de establecer con ciertos síndromes agranulocitarios, con ciertos estados septicémicos a estreptococo, estafilococo, con la angina de Vincent, etc. Para poder establecer el diagnóstico con precisión es necesario recurrir al estudio hematológico.

### *Estudio de la sangre y de los órganos y tejidos hematopoyéticos*

El *hemograma* es el que permite en la inmensa mayoría de los casos, establecer el diagnóstico. Sin embargo es bueno sa'ber

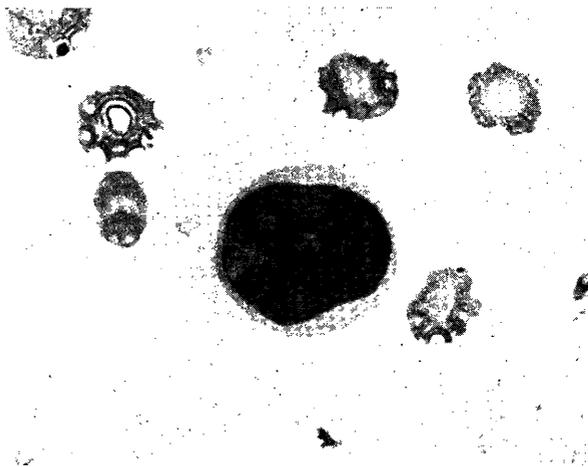


Fig. 35.

La sangre periférica en la leucemia aguda. Se observa un hemo-citoblasto, caracterizado por presentar un núcleo **leptoeromático** nucleolado y citoplasma **basófilo** sin granulaciones.

que muchas leucemias agudas pueden, durante un tiempo, no presentar manifestaciones hematológicas características. El conocimiento de este período preleucémico, obligará, en los casos sospechosos, a no descartar el diagnóstico por un solo examen de sangre negativo y será necesario repetir dichos exámenes. Por otra parte, las leucemias mieloides agudas o mielosis agudas pueden evolucionar sin dar síntomas hematológicos : son las *mielosis agudas aleucémicas o pseudo leucémicas* que serán diagnosticadas por el estudio de los órganos hematopoyéticos (mielograma, esplenograma, etc.). En las formas típicas de mielosis aguda el hemograma revela alteraciones características en su composición citológica. En general, el *número de glóbulos blancos* está au-

mentado, pero su cifra es mucho más baja que la de las leucemias crónicas, oscilando entre 30 mil y 50 mil 'leucocitos por  $\text{mm}^3$ . Lo habitual es que cuanto más agudo es el proceso menos alta es la leucocitosis. Hay formas subleucémicas con cifras de 10 a 15 mil leucocitos por  $\text{mm}^3$ , y mismo formas leucopénicas. De cualquier modo, sean formas con hiperleucocitosis o con leucopenia, lo que permite establecer el diagnóstico de leucemia mieloide aguda es el estudio de las *modificaciones cualitativas de Za fórmula blanca*.

En general, encontramos un porcentaje de 20 a 40 % de hemocitoblastos o linfocitos y un 50 a 70 % de mieloblastos; además algunos promielocitos y mielocitos que, a pesar de su número escaso, su comprobación es de un inestimable valor para el diagnóstico hematológico de la orientación mieloide de la afección. Se encuentran también hemohistioblastos, células de Rieder, de Türk, etcétera.

En la serie *roja* se encuentra constantemente una **anemia**, cuya intensidad puede oscilar entre 3 millones y 400.000 glóbulos

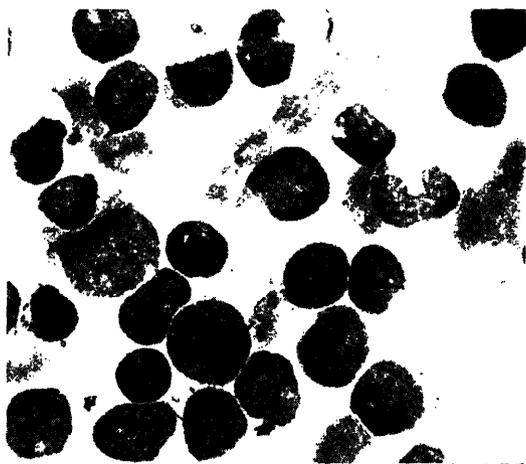


Fig. 36.

El mielograma en la leucemia aguda hemocitoblástica.-Se observan numerosos hemocitoblastos. (Punción esternal.)

rojos por  $\text{mm}^3$ . Esta anemia se acompaña de modificaciones morfológicas secundarias tales como anisocitosis, poiquilocitosis, eritrocitos con cuerpo de Jolly o con núcleos picnóticos y eritroblastos ortocromáticos. En ciertos casos se ven alteraciones mucho más graves de la serie roja, caracterizadas por la presencia de eritroblastos basófilos, proeritroblastos, eritroblastos con granulaciones basófilas, que traducen la existencia de alteraciones de los tejidos eritropoyéticos similares a las de la leucemia en los tejidos granulocitopoyéticos; se hablará en estos casos de *mielosis aguda eritroleucémica*. Mucho más raramente se ven aparecer en la serie roja megaloblastos, megalocitos e hiperchromia, traduciendo la asociación de un síndrome de anemia perniciosa. Estos

últimos casos corresponden a los síndromes descritos por Leube bajo la denominación de *leucanemias*.

Las *plaquetas* pueden estar discretamente aumentadas y aún se pueden encontrar *megacariocitos*.

En ciertos casos de leucemia *aguda*, del 90 al 98 % de **los** leucocitos *está* constituido por células de tipo linfoide, aun no orientadas ni hacia la serie mieloide ni hacia la serie linfoide. Estos elementos, no son otra cosa que hemocitoblastos y el síndrome es estudiado por Ferrata con el nombre de *síndrome hemocitoblástico*, correspondiendo a la leucemia linfocítica de Pappenheim, a la leucemia de células embrionales de Gilbert y Weil, a la leucemia mieloblástica de Naegeli, etc. En algunos de esos casos la reacción de las oxididasas positiva puede indicarnos la orientación inicial granulocitaria de esos elementos sanguíneos indiferenciados.

En *los órganos hematopoyéticos* encontramos una proliferación hiperplásica ilimitada de los elementos celulares característicos del tipo de leucemia, que podrá ser prevalentemente mieloblástica (mielosis aguda) o hemocitoblástica (síndrome hemocitoblástico).

En la *médula ósea* de las mielosis agudas se observa una rica proliferación de todos los elementos inmaduros o indiferenciados de la serie mieloide. Se observan hemocitoblastos, mieloblastos, promielocitos y mielocitos en gran cantidad. Cuanto más agudo y grave es el proceso tanto mayor es la abundancia de células menos diferenciadas (hemocitoblastos y mieloblastos). Entre los mielocitos predominan los neutrófilos estando ausentes o escasos los eosinófilos y basófilos.

Existen también numerosos elementos inmaduros de la serie roja (reacción eritroblástica). A veces predominan los elementos más jóvenes (proeritroblastos, eritroblastos basófilos) que caracterizan la reacción eritrémica.

En suma: el mielograma obtenido por medio de la punción esternal, nos permite comprobar la existencia de una gran reacción hemocitoblástica y mieloblástica, la presencia de células histiocitos y, además, las modificaciones de la serie roja, que a veces consisten en una reacción eritroblástica muy intensa.

En la *leucemia hemocitoblástica* se observa en la médula ósea la proliferación ilimitada y agresiva de un tejido a células indiferenciadas que va sustituyendo a las formas diferenciadas y maduras.

Llega un momento en que la médula ósea toma un aspecto uniforme, por estar constituida exclusivamente por células indiferenciadas, con atrofia casi completa de los tejidos eritroblásticos,

mieloblásticos y megacarioblásticos : el jugo medular está constituido casi exclusivamente por hemocitoblastos.

El *bazo* de las mielosis agudas experimenta intensos procesos de metaplasia mieloide, observándose, en el estudio histopatológico, una invasión más o menos difusa por un tejido esencialmente granulocitógeno constituido por hemocitoblastos, mieloblastos, promielocitos, etc.

En la *leucemia hemocitoblástica* el tejido que prolifera e invade el órgano está constituido casi exclusivamente por hemocitoblastos.

En los *ganglios linfáticos* se encuentran modificaciones similares a las del bazo.

El *pronóstico* de las leucemias agudas es siempre fatal.

La *evolución* puede ser sobreaguda, aguda o subaguda. Las formas sobreagudas evolucionan hacia la terminación fatal en un plazo inferior a 15 días. Corresponden, en general, a las formas hematológicas hemocitoblásticas. Las formas agudas evolucionan en un plazo de tiempo inferior a dos meses y las formas subagudas permiten sobrevividas superiores a dos meses.

### *Etiología y patogenia*

#### *de los procesos granulocitarios hiperplásicos difusos*

La *etiología* de los procesos leucémicos y pseudoleucémicos es completamente desconocida. Se ha hablado de factores constitucionales predisponentes, según los cuales habría sujetos que tendrían una constitución mieloide que los predispondría a las mielosis. Esta constitución no tendría elementos clínicos propios pero se revelaría en el curso de los estados infecciosos por la facilidad con que la sangre periférica presenta una reacción mieloide (mielocitosis).

Las mielosis se encuentran con más frecuencia en la edad *adulta* y más raramente en el viejo. Parecen ser un poco más frecuentes en el sexo masculino. El *embarazo* puede ser un factor desencadenante en la mujer. A veces se ha comprobado la aparición de mielosis después de un traumatismo de 'bazo o de los huesos, pero es difícil establecer una relación estricta de causalidad.

En la mielosis leucémica aguda y en la leucemia aguda hemocitoblástica, que Sternberg considera como procesos distintos, en

su esencia, de la mielosis crónica, se han encontrado gérmenes microbianos variados (estreptococos, espiroquetas, amebas, etc.). Hoy se considera que muchos de estos gérmenes son de infección secundaria y que las otras formas observadas son con frecuencia aspectos seudoparasitarios resultantes de los procesos degenerativos nucleares y protoplasmáticos. Sin embargo, numerosos autores continúan hoy, siguiendo a Sternberg, considerando a la leucemia aguda mieloide como un proceso infeccioso caracterizado especialmente por la gravedad de las alteraciones sufridas por los tejidos hematopoyéticos. En favor de la etiología microbiana de la mielosis aguda se citan los hechos siguientes : su evolución febril y la semejanza que existe entre su cuadro clínico y el de las enfermedades infecciosas, la existencia de focos epidémicos y la posibilidad del contagio. Sin embargo conviene recordar que las infecciones que dan reacción mieloide se caracterizan por la presencia de mielocitos en la sangre circulante, y no de los elementos específicamente leucémicos (mieloblastos, hemocitoblastos, etcétera) ; son estados parecidos (leucemoides) pero no idénticos.

Por otra parte, existen *numerosas transiciones* y formas de pasaje entre las leucemias agudas y las crónicas. Naegeli se ha opuesto a la teoría infecciosa de las leucemias ; según él, en el organismo normal existe un equilibrio hormonal que regula las relaciones existentes entre los tejidos mieloides y los linfoides; las leucemias serían la consecuencia de perturbaciones irreparables de este equilibrio, con hiperplasia exagerada de uno de ellos y atrofia del otro. Ferrata hace notar que las endocrinopatías conocidas no dan nada que se parezca a una leucemia y que la concepción de ese desequilibrio hormonal es una cuestión hipotética.

La *patogenia* ha sido y sigue siendo muy discutida. Algunos autores han querido asimilar los procesos leucémicos a tumores, que serían verdaderos cánceres de la sangre (doctrina neoplásica) y han argumentado en favor de esta hipótesis diciendo que las leucemias, lo mismo que los tumores, presentan atipía celular, dan metástasis y que sus proliferaciones tienen un carácter agresivo. Sin embargo, analizando profundamente estos argumentos se descubre su inconsistencia. En las leucemias no existe una verdadera atipía celular sino que, simplemente, hay elementos celulares inmaduros, indiferenciados o aberrantes en su génesis parenquimatosos o histioide. Lo mismo en lo que se refiere a las metástasis que, como ya hemos dicho, no son aceptadas por la mayoría de los autores modernos que piensan que los nódulos mieloides extramedulares corresponden a producciones locales autóctonas. Hoy, casi todos los autores encaran las leucemias como procesos hiperplásicos que interesan todos los tejidos histioblásticos los que, bajo la acción de estímulos patológicos, desarrollan nuevamente una actividad hematopoyética que, en condiciones normales, se mantiene en estado latente o potencial.

Ferrata resume el concepto patogénico de las leucemias en los siguientes términos : las leucemias “son hiperplasias generalizadas de la unidad anatómica del tejido hematopoyético (hemocitoblastos y hemohistioblastos) que al ser atacados se desorientan en sus funciones citohematógenas ; en algunos casos son los hemocitoblastos los que pierden su capacidad evolutiva (leucemia aguda hemocitoblástica) mientras que en otros prevalece una orientación mielocitaria (leucemia mielóide) o linfocitaria (leucemia linfóide). En el tumultuoso proceso hiperplásico generalizado de los órganos hematopoyéticos, o de los tejidos extrahematopoyéticos, tanto en las formas agudas como en las crónicas, el *hemohistioblasto* del sistema retículo-endotelial adquiere sus funciones citohematógenas, sea movilizándose en forma de hemocitoblasto, dando origen a células sanguíneas, o bien haciéndose libre y específicamente citohematógeno, formando, aún en su faz morfológica histiocitaria, células sanguíneas de origen histioide”.

#### d) REACCIONES LEUCEMOIDES

Las reacciones leucemoides son cuadros hematológicos periféricos que simulan un estado leucémico sin serlo, El carácter fundamental de estos estados leucemoides es su evolución, que no corresponde a la de las leucemias. El examen de la sangre periférica puede mostrarnos un aumento considerable de los leucocitos, que pueden alcanzar a la cifra de 102.000 (caso de Krumbhaar), con pasaje a la circulación de formas inmaduras de la serie granulosa. En general sólo pasan mielocitos y metamielocitos, pero hay casos con promielocitos y mieloblastos. Nosotros hemos observado un caso con hemohistioblastos y hemocitoblastos, secundariamente a la medicación sulfamidada. Las causas capaces de provocar una reacción leucemoide son múltiples, siendo las más conocidas las producidas por irritación de la médula ósea (infecciosas, metástasis óseas), las de origen medicamentoso (sulfamidas), las que acompañan a las crisis de hemólisis, etc. Los elementos celulares inmaduros son de aspecto normal y desaparecen cuando cesa la causa que ha desencadenado la crisis. En lo que se refiere a la acción de las sulfamidas sobre la hematopoyesis, es interesante hacer notar que es variable con los sujetos, como si hubiera modalidades reaccionales especiales a la droga. Hay enfermos que toleran grandes dosis y otros, por el contrario, hacen manifestaciones más o menos graves con dosis relativamente pequeñas, acompañándose a veces de manifestaciones cutáneas de tipo alérgico. Las alteraciones de la serie blanca pueden ser de tipo leucemoide, como las que hemos citado precedentemente; o por el contrario consistir en leucopenias y granulocitopenias, con anemia simple o, en algunos casos, de tipo hemolítico. También pueden producirse trombocitopenias y formas combinadas.

## TRATAMIENTO

a) **La irradiación en las leucemias.**--Ya en 1903 se observaron los buenos resultados de la radioterapia en los leucémicos; y desde ese entonces, en que se creía haber encontrado una terapéutica salvadora de las leucemias, hasta la época actual, 'ha variado mucho ese concepto de su verdadero valer y las condiciones de las aplicaciones.

Es universalmente aceptada la radioterapia en el tratamiento de las leucemias; esta irradiación puede ser local, destinada a obrar primero sobre el bazo y posteriormente sobre las epífisis de los huesos largos y ganglios.

Con el fin de alcanzar el sistema hematopoyético en su totalidad se preconiza la roentgenerapia generalizada.

I.—*Irradiación local.*—Es un tratamiento incompleto. Por intermedio de varias puertas' de entradas, 2 ó 3 de diverso tamaño, se podrá hacer una irradiación completa del bazo, pero no así de toda la médula ósea ni de las distintas estructuras del mesénquima primitivo como las del retículoendotelial diseminado en todo el organismo.

Las sesiones se hacen diarias o cada 2 días con una dosis de 150 r. por sesión y por puerta de entrada, totalizando 800 a 1.000 r. Irradiación medianamente penetrante.

La evolución y la conducta a seguir, luego de cada serie la veremos más adelante, porque es igual cualquiera sea la técnica de irradiación elegida.

II.—Teleroentgenerapia—La irradiación a distancia de 1m.50 a 2 m. abarca una superficie del cuerpo mayor y es más homogénea y penetrante; puede ser :

a) Segmentada : dividiendo el cuerpo por medio de fragmentos de chapas plomadas e irradiando sucesivamente varios de ellos, según el plan trazado y en distintas sesiones llegar a una irradiación total del organismo.

b) Total: con esta modalidad obtenemos la irradiación completa del mesénquima, del retículoendotelio y además actuando sobre la masa de sangre circulante obra directamente sobre los leucocitos que son radiosensibles.

Por tanto, en toda afección difusa o afección de sistema, se tiene tendencia a emplear la irradiación de todo el organismo a la vez; y la leucemia como enfermedad de sistema encuentra aquí una preciosa indicación.

Scott, que es el primero que la ha usado en 1921 y continúa su empleo con algunas variaciones, sostiene que en las leucemias la radioterapia total a distancia, prolonga la vida, y el enfermo

permanece libre de síntomas, alrededor de cuatro veces más tiempo que con las aplicaciones locales.

En todos los tratados especializados sobre este tema se encuentran detalladas las técnicas y planes de irradiación, con distancia variable y haciendo adoptar al sujeto distintas posiciones delante del foco radiante logran irradiar todo el cuerpo por varias puertas de entrada.

Es clásico que para que la dosis que llega a profundidad de la región afectada sea homogénea y que la tolerancia de la piel nos permita llegar a las dosis deseadas, es necesario multiplicar las puertas de entrada centrando el haz radiante hacia un punto determinado; detalle que se cumple en diversas sesiones, pero el ideal sería que la radiación fuera homogénea y alcanzara toda la región en una misma sesión: que podría obtenerse con la movilización circular del foco o del enfermo.

Basados en estas ideas y en trabajos de Hawley (1939), Di Rienzo y Boher (1941), se ha dispuesto un sistema en que el paciente se sitúa sobre una plataforma giratoria a 1m.50 del foco radiante y en esta forma se irradia toda la economía en una misma sesión.

Radiación penetrante con filtro pesado y una cantidad de r. minutos pequeña, de manera que la sesión se prolongue por lo menos 15 minutos.

De acuerdo con las tendencias sostenidas por los autores y sobre todo por Murphy, las irradiaciones son de dosis pequeñas y espaciadas, reguladas por repetidas numeraciones globulares, estado general, peso del enfermo, además de otros índices accesorios, según las circunstancias (metabolismo basal, test de sedimentación, etc.), practicados a intervalos que se ritman por la tendencia evolutiva del proceso. Esta tendencia evolutiva se recoge por el estudio del índice leucocitario y lo corriente es observar que los pacientes que al principio necesitan sesiones a breves intervalos luego se hacen más espaciados hasta de un año.

Con este método se consiguen ventajas notables; los enfermos necesitan menos unidades Roentgen que las que exigen los otros procedimientos para hacer descender el número de glóbulos blancos, mejoran el estado general y peso, reducción de la esplenomegalia y adenopatía y llegan a percibir esa sensación de curados, tan característica de los leucémicos en sus períodos de mejoría y en la misma forma mantener y prolongar estos períodos (Vásquez Píera) .

La reducción de las r. por sesión y en el total del tratamiento, hace que los enfermos no sufran sino excepcionalmente del mal de rayos, que resultaba por las otras prácticas de irradiación un

grave inconveniente, pues si bien el enfermo mejoraba de su leucemia, se transformaba en un nuevo enfermo por la irradiación,

Las sesiones son diarias o cada 2 días, de 25 a 50 r. cada una, con series de 200 a 400 r. en total.

Realizada la irradiación dentro de las cifras que se detallan es excepcional constatar signos de mielosis aplásica, sobre cuya presencia existe cierta exageración.

b) *El fósforo radioactivo.*—En estos últimos años se ha incorporado una nueva terapéutica en el tratamiento de los estados leucémicos, en forma de fósforo radioactivo (Warren, Erf, Tuttle, Lawrence y otros). Según estos autores son múltiples las ventajas que ofrece, mereciendo destacarse la facilidad de su administración (por vía oral o endovenosa), la ausencia del peligro de la acumulación, puesto que la vida media del radiofósforo es de 14,3 días y ya en los 6 primeros días que siguen a su administración se ha eliminado del 25 al 50 % de la dosis ingerida, eliminándose el resto a razón de 1-2 % diarios. Los mejores efectos se observaron en las formas crónicas de las leucemias mieloides, menos en las linfoides y en las formas agudas f ué ineficaz.

## 2º) HEMOPATÍAS HIPERPLÁSICAS TUMORALES.

En este grupo comprenderemos algunas enfermedades de los parénquimas y del mesénquima hematopoyético que, lo mismo que las leucemias, pueden ser mieloides o linfoides. Se caracterizan por la producción de formaciones tumorales múltiples, lo que las acerca más al grupo de las enfermedades sistematizadas de tipo leucemia y pseudoleucemia que al de los neoplasmas. Sea mieloides o linfoides el proceso en cuestión, el cuadro clínico es similar y por esta razón lo estudiaremos en conjunto.

Distinguiremos sucesivamente :

- a) *El mieloma o enfermedad de Kahler.*
- b) *El cloroma.*

### a) MIELOMA O ENFERMEDAD DE KAHLER

Se trata de una enfermedad caracterizada histopatológicamente por la formación de nódulos mielomatosos múltiples, que guardan afinidad con los procesos leucémicos y aleucémicos y mismo existen casos en que el mieloma aparece asociado a manifestaciones leucémicas. La enfermedad, si bien puede verse entre los 20 y los 80 años, es más frecuente entre los 40 y los 60, atacando preferentemente al sexo masculino (76 %). La iniciación de la

enfermedad es, en general, lenta y progresiva, con adelgazamiento, astenia, dolores reumatoides, etc.

Una vez declarada la enfermedad, *los síntomas fundamentales* son: dolores óseos de carácter variable pudiendo simular los dolores osteócopos de la sífilis o bien neuralgias, artralgias, etc. A la palpación de las zonas óseas doloridas y en correspondencia con el desarrollo de los nódulos mielomatosos, se puede sentir sea una tumefacción pastosa o dura o mismo verdaderos tumores a veces de grandes dimensiones. Se pueden ver deformaciones óseas (columna, etc.) y fracturas espontáneas que consolidan con callos deformes. En la fórmula sanguínea no hay, en general, elementos característicos. Hay habitualmente anemia, que puede ser el síntoma dominante en ciertos casos (formas anémicas). Excepcionalmente se ve la asociación con una verdadera leucemia. En el examen de orina se encuentra una gran cantidad de calcio de origen óseo. Se observa además una *proteína especial llamada cuerpo de Bence-Jones*, que se encuentra en el 80 % de los casos y que tiene un interés extraordinario para el diagnóstico ya que sólo excepcionalmente se le ha encontrado en las leucemias, en los cánceres con metástasis óseas, en nefritis crónicas, hipertensión, linfosarcoma, cloroma, etc. Mills y Pritchard han señalado dos casos en que la reacción de Bence-Jones era negativa coexistiendo con una hiperproteinemia por aumento de las globulinas y descenso de la seroalbúmina. A veces esta hiperglobulinemia se acompaña de aumento del fibrinógeno, predisponiendo a trombosis venosas. La reacción de Bence-Jones puede, en cambio, ser positiva sin que existan modificaciones de las proteínas plasmáticas. Los tumores pueden dar síntomas de compresión intracraneana, mediastinal, etcétera,

La enfermedad evoluciona hacia la muerte en un plazo que varía entre seis y diez y ocho meses; se han señalado casos muy raros de sobrevida de cuatro y ocho años.

Desde el *punto de vista anatomopatológico* la alteración característica del mieloma consiste esencialmente en la presencia de neoformaciones nodulares aparentemente bien limitadas, de color gris rojizo y de consistencia más firme que la médula ósea normal. Se han encontrado en los huesos planos, en los huesos largos y aún fuera de la médula (bazo, amígdalas, riñón, tejido conjuntivo, etc.). *Histológicamente* los nódulos mielomatosos están constituidos por elementos celulares similares morfológicamente a los elementos celulares que constituyen los tejidos hematopoyéticos. Se han descrito *mielomas* a mielocitos neutrófilos llamados también *mielocitomas*, a mieloblastos, llamados *mieloblastomas*. Estos dos tipos de tumores son los que entran dentro del grupo de las hiperplasias granulocitarias tumorales que estamos estudiando pero hay que



Fig. 37.

**Mieloma múltiple.-Radiografía de cráneo (frente y perfil).** Se observan numerosas aréolas de rarefacción ósea sin reacción condensante periférica.

saber que, con un cuadro clínico similar, se han también señalado mielomas a linfocitos o *mielolinfocitomas*, a eritroblastos, a plasmazellen (mieloplasmocitomas), etc.

Sin embargo, actualmente (Klima, Rohr, etc.) se tiende a considerar que las células mielomatosas derivan de los elementos del retículo y no de los elementos del parénquima de la médula ósea. El aspecto variado se debería a que dichas células pueden presentar distintos grados de maduración, siendo las formas más jóvenes parecidas a los hemocitoblastos, con núcleo relativamente más voluminoso, nucléolos, etc., y en cambio las más evolucionadas toman el aspecto plasmocelular, con núcleo excéntrico. La punción esternal es sumamente útil para el diagnóstico de los mielomas por ser muy frecuente la localización en este hueso. Nosotros hemos tenido oportunidad de estudiar personalmente 4 casos utilizando esta técnica.

El *diagnóstico* se funda en la comprobación clínica de las alteraciones óseas (dolores óseos, tumores, fracturas espontáneas, etcétera), en la reacción de Bence Jones y muy especialmente en el estudio radiológico que evidencia las lesiones óseas. Éstas se presentan en la radiografía en forma de pequeñas y numerosísimas áreas de rarefacción a contornos irregulares. No siempre son fáciles de distinguir estos aspectos radiográficos de los dados por los tumores metastásicos y en los casos difíciles se recurrirá al examen biopsico o a la punción.

El *pronóstico* es siempre *mortal*. En cuanto al *tratamiento*, en las formas limitadas a un solo hueso se puede hacer una tentativa quirúrgica. En las formas múltiples hay que recurrir a la röntgenterapia. Los resultados son transitorios, siendo mejores en las formas incipientes.

#### b) CLOROMA

El cloroma fué descrito en 1821 por Allans Burns y llamado luego cáncer verde por Aran y cloroma por King. Se acompaña constantemente de manifestaciones leucémicas por lo que su estudio se ha hecho paralelamente al de las leucemias. Por su carácter invasor de las partes blandas y de las vías vasculares se pensó que era un proceso más neoplásico que sistemático. Hoy se cree que es más bien un proceso vecino a las leucemias en el que Fieschi documentó la participación de los tejidos hemohistioblásticos (como sucede en las leucemias).

Aplicando los nuevos métodos de diferenciación para distinguir los elementos mieloides de los linfoides, Kandel llega a la conclusión de que casi todos los casos recientes, que han sido bien estudiados, permiten ver que el cloroma aparece ligado a la leucemia mieloides. Esta inevitable asociación del cloroma con la leu-

cemia mieloide permite **considerar al cloroma como una simple variante de la leucemia mieloide** en la que el mieloblasto adopta una marcha más invasora y más destructora, similar a la de los neoplasmas, dando lugar a la formación de **tumores verdes**.

Desde **el punto de vista anatómico** el proceso morbosos se caracteriza por la existencia de formaciones tumorales paraostales y periostales, sobre todo en la tabla externa de los huesos craneanos, especialmente a nivel de las fosas orbitarias y temporales. Pueden verse también en los huesos largos y en las vértebras. Estas formaciones cloromatosas se caracterizan por adherir fuertemente al hueso, por tener una coloración verdosa típica, debida a la existencia de un pigmento especial muy lábil que se decolora en la oscuridad y que parece derivar de la hemoglobina o de un lipocromo. Sin embargo, la coloración verdosa puede faltar. El proceso puede, además, interesar el bazo, los ganglios, la medula, los riñones, pleuras, etcétera.

Histológicamente la universalidad del proceso lo hace asimilable a las leucemias. En el cloroma mieloide se puede ver una verdadera metaplasia mieloide de los órganos linfáticos (ganglios, bazo, etcétera). Desde **el punto de vista clínico** el proceso es más frecuente en el niño pero puede verse en el adulto.

Los síntomas más comunes son las **tumoraciones craneanas con exoftalmia**; a veces se ven compresiones de los nervios craneanos especialmente del facial, auditivo y motores oculares.

Radiológicamente se puede notar el engrosamiento de los huesos craneanos y la disyunción de las suturas.

También pueden verse manifestaciones cutáneas de color característico.

Es muy frecuente encontrar adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia. También pueden verse manifestaciones hemorragíparas de la mucosa buéofaríngea. Los folículos de la base de la lengua pueden estar engrosados y presentar una coloración verdosa.

**El examen hematológico** permite comprobar la existencia de una anemia más o menos intensa con signos de regeneración y valor globular bajo o ligeramente aumentado. En la serie blanca hay manifestaciones leucémicas y, si bien se han señalado aspectos linfoides, los estudios modernos parecen confirmar que, en casi todos los casos, se trata de leucemias mieloides que pueden adoptar las características de una leucemia mieloide crónica, subaguda o mismo subaguda leucopénica. Como en las leucemias, se encuentran elementos celulares de origen hemohistioblástico.

El **mielograma** pone en evidencia la existencia de una hiperplasia mieloblástica con gran cantidad de hemocitoblastos y mieloblastos así como también de hemohistioblastos.

El **adenograma** y el **esplenograma** permiten, en los casos habituales de cloroma mieloide, comprobar la metaplasia mieloide.

En cuanto al **diagnóstico** se orientará por la comprobación de la asociación de manifestaciones leucémicas con tumores periosteales, especialmente de los huesos craneanos o por los síntomas de compresión que dichos tumores puedan ocasionar.

El **pronóstico** es obligatoriamente fatal.

En cuanto al **tratamiento** conviene tentar la röntgenterapia que, aunque no da resultados muy satisfactorios,, puede a veces lograr la reducción de los tumores.



Fig. 38.

**Cloroma.**—Se observan numerosas células inmaduras "riederiformes", de formas variadas y provistas de uno o varios nucléolos. (Punción esternal.)

## B) Hemopatías granulocitarias hipoplásicas y aplásicas.

Frente al grupo de las hemopatías granulocitarias hiperplásicas conviene estudiar el grupo de las hemopatías granulocitarias aplásicas, que está caracterizado esencialmente por la existencia de una aplasia primitiva de órganos y tejidos **gránulocitopoyéticos** los que, en el adulto, están constituidos por la médula ósea. Por tanto, las hemopatías **gránulocitarias** aplásicas consisten en alteraciones de la médula ósea que se estudian con la denominación de **mielopatías involutivas** o aún mejor de **mielosis aplásicas**. Pero la médula ósea normal produce también glóbulos rojos y plaquetas y la aplasia medular puede interesar a todos sus elementos o a cada uno de ellos por separado, de donde surge una primera división de las mielosis en mielosis aplásicas totales y mielosis aplásicas parciales.

Cuando en el curso de una mielosis aplásica la aplasia queda parcial y limitada exclusivamente a la serie gránulocítica, estamos en presencia de una **agranulocitosis**; si se limita a la serie roja tendremos una **anemia aplásica** y si queda circunscripta a la serie megacariocitaria se producirá una carencia de plaquetas, es decir, una **trombopenia** que, como veremos luego, se manifiesta por síntomas hemorrágicos.

En  **síntesis**:

Las mielosis aplásicas pueden ser	{	Parciales . . . . .	{	Limitadas a la serie gránulocítica : <b>agranulocitosis</b> .
			}	Limitadas a la serie roja: <b>anemia aplásica</b> .
			{	Limitadas a la serie megacariocitaria : <b>trombopenia (púrpura)</b> .
		Totales . . . . .	(	Con <b>agranulocitosis, anemia y hemorragias</b> .

Estudiaremos aquí las mielosis aplásicas totales y parciales en los casos en que ellas constituyen toda la enfermedad y es muy conveniente separar este grupo de las hemopatías aplásicas llamadas **mielosis aplásicas secundarias**, en las que la aplasia medular es la consecuencia de una hemopatía bien caracterizada (leucemia, anemia perniciosa).

Tam'bién es necesario separar bien las mielosis aplásicas de las **mielosis pseudo aplásicas**, en las que se encuentran signos de aplasia en la sangre periférica y no en la médula ósea.

La **mielosis aplásica parcial** limitada a la serie gránulocítica se denomina agranulocitosis ; fué individualizada por Schultz y lleva su nombre (enfermedad de Schultz). Es una afección muy rara y su origen es en general desconocido.

Las **mielosis aplásicas totales** engloban hechos mucho más complejos ya que a la agranulocitosis se agregan una anemia y un síndrome hemorrágico. Son más frecuentes que la agranulocitosis de Schultz y, en general, aparecen ligadas a una causa etiológica determinada. Aubertin y Lévy las estudian con la denominación de **síndromes agranulocitarios**.

Estudiaremos sucesivamente :

- 1º) La agranulocitosis o enfermedad de Schultz.
- 2º) Los síndromes agranulocitarios de Aubertin y Lévy.

**1º) LA AGRANULOCITOSIS O ENFERMEDAD DE SCHULTZ**

La agranulocitosis o enfermedad de W. Schultz puede ser definida como una mielosis en general parcial, limitada al sistema gránuloplástico, con integridad de los sistemas eritrocitario y megacariocitario, a marcha aguda y etiología, en general, desconocida.

Fue individualizada en 1922 por W. Schultz que la denominó *agranulocitosis*. En 1923 Friedmann consideró que las lesiones ulcerosas de la faringe que presenta la enfermedad eran la causa de la misma y propuso llamarla *angina agranulocitaria*. Pronto se vió que había casos de agranulocitosis sin angina, por lo que se prefirió seguir con la designación primitiva de Schultz.

*Estudio clínico.*-La enfermedad de Schultz es más frecuente en el sexo femenino sobre todo entre los 30 y los 60 años, aunque puede verse en el niño.

Comienza casi siempre en forma aguda, brutal, con chuchos, fiebre, malestar general. Raramente el comienzo es subagudo y excepcionalmente se hace en forma arrastrada, precedida por brotes de fiebre remitente u ondulante.

En el *periodo de estado* dominan dos órdenes de síntomas: síntomas de toxinfeción y síntomas úlceronecróticos de la garganta. El estado toxiinfeccioso se manifiesta por la fiebre alta, irregular, remitente o intermitente, astenia y taquicardia. A veces se ve su'bictericia o ictericia, pero es un síntoma raro, al revés de lo que creía Schultz. En general no hay eplénomegalia ni adenopatías, elementos negativos de gran valor para la orientación del diagnóstico clínico (recordemos que estos síntomas se encuentran frecuentemente en las leucemias agudas que simulan agranulocitosis desde el punto de vista clínico). Las *alteraciones bucofaringeas* son precoces y frecuentes pero no son necesariamente obligatorias. Siguiendo la descripción exacta que de ellas hace Sabrazés, diremos que se traducen por disfagia, voz nasal, trismo, salivación, a veces sanguinolenta, que podrían hacer pensar en un flemón periamigdalino. Al principio las lesiones tienen un carácter eritematoso o eritematoerosivo, pudiendo simular una angina de Vincent, pero las lesiones se hacen rápidamente *úlceronecróticas*; las placas gangrenosas interesando las amígdalas se extienden a los pilares, úvula, mejillas y labios. Contrariamente a lo que pasa en las leucemias agudas, faltan o son muy discretas las manifestaciones hemorrágicas bucofaringeas. A veces se ve una erupción herpética nasolabial. Es excepcional ver producirse adenoflemones y es de regla el contraste entre la intensidad de las lesiones mucosas con la ausencia de repercusión ganglionar. En la piel se pueden encontrar erupciones eritematosas, vesiculosas, linfangitis, etc.

Rara vez faltan las lesiones bucofaringeas y pueden verse lesiones úlcerogangrenosas de la vulva, vagina, cuello uterino, etc. o de la mucosa rectoanal. A veces no se ven lesiones mucosas aparentes y la autopsia revela lesiones necróticas de la mucosa esofágica, gástrica o de las vísceras profundas. Es excepcional la ausencia de lesiones úlceronecróticas visibles.

El interrogatorio permite encontrar, en un gran número de casos, la sífilis, la tendencia a las manifestaciones anginosas recidivantes, la colecistitis, los abscesos dentarios, la otitis y la apendicitis.

Tales son los elementos que integran el cuadro clínico y cuya comprobación orientará el diagnóstico que será afirmado por el estudio de la sangre y de la médula ósea.

### *Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.*

Estudiaremos a continuación el cuadro hematológico periférico y luego los distintos aspectos que puede presentar el mielograma. En efecto, no existe un paralelismo absoluto entre la imagen sanguínea periférica y la imagen medular o central. Esta posibilidad de discordancia entre lo que sucede en la médula ósea y en la sangre, ha llevado a algunos autores a considerar la agranulocitosis no como una enfermedad, sino como un síndrome que puede responder a causas etiológicas múltiples, conocidas o desconocidas, que se traduce en por una leucopenia con neutropenia sanguínea muy intensas, con integridad de las series roja y megacariocitaria.

El *hemograma* presenta las siguientes modificaciones :

Serie *blanca*: intensa leucopenia con neutropenia ; la leucopenia se ha visto bajar hasta cifras de 40 leucocitos por  $\text{mm}^3$ ; la neutropenia ha llegado a 0 polinuclear neutrófilo por ciento. Las cifras promedio oscilan alrededor de 100 leucocitos por  $\text{mm}^3$  con un porcentaje de neutrófilos de 10 a 15 %.

Puede darse el contraste de intensa leucopenia con neutropenia coexistiendo con pasaje de formas jóvenes a la circulación, del tipo del mieloblasto y del promielocito, creando serios problemas de diagnóstico diferencial con las leucemias agudas leucopénicas, de las que podría, sin embargo, diferenciarse, según Nægelí, por la ausencia del hiatus leucémico.

Serie *roja* : no presenta modificaciones importantes, por lo menos en las primeras etapas de la enfermedad, y otro tanto puede decirse de la hemoglobina. Sin embargo, el hallazgo de una anemia más o menos intensa no debe alejarnos definitivamente del diagnóstico de agranulocitosis, puesto que ésta puede ser previa al desencadenamiento de la enfermedad o ser la consecuencia de estados alimenticios carenciados, de procesos de naturaleza infecciosa, etc.

*Las plaquetas*: conservan, en general, cifras vecinas a lo normal pudiendo, sin embargo, observarse un aumento considerable de

las mismas. Por el contrario, es rara la plaquetopenia. También son poco frecuentes las manifestaciones hemorrágicas que, cuando existen, suelen ser de menor jerarquía clínica que las que acompañan a la leucemia aguda y a la atrofia mieloide.

El **mielograma** es un complemento indispensable en el diagnóstico hematológico de la agranulocitosis, especialmente por los datos que puede aportar para el diagnóstico diferencial con las demás hemopatías leucopénicas. Ya hemos dicho que no es raro que haya una falta de paralelismo entre la composición citológica del mielograma y de la sangre periférica. Resumiendo las conclusiones a que han llegado autores como Schultz, Schulten, Klima, Segerdahl, Nordenson, Jaffé, Naegeli, Rohr, Fieschi, etc., podemos decir que el mielograma puede corresponder a tres grandes tipos, que son los siguientes:

1º) **Mielograma con aplasia granuloblástica:** la serie blanca granulosa está ausente en el mielograma. De este tipo son las primeras descripciones de Schultz.

2º) **Mielograma con hiperplasia:** la hiperplasia puede hacerse a expensas de los distintos elementos granuloblásticos o de los plasmocitos, linfocitos e histiocitos. Distinguiremos, pues:

a) **hiperplasia hemocitoblástica:** es rara (Rohr, Fieschi) ;

b) **hiperplasia promielocitaria;**

c) **hiperplasia mielocitaria;**

d) **hiperplasia histioide;**

e) **hiperplasia linfocitaria y plasmocitaria.**

3º) **Mielograma normal:** en estos casos no hay alteraciones evidentes anatómicas revelables por el estudio porcentual de los elementos citológicos del mielograma.

Si bien resulta fácil comprender la producción de una agranulocitemia en los casos en que el mielograma es de tipo aplásico en la serie granulosa, es más difícil interpretar aquellos en los cuales el mielograma nos muestra una serie granuloblástica normal o mismo hiperplásica. Fieschi cree que es posible asegurar que el trastorno fundamental consiste en una inhibición de la maduración de los elementos granuloblásticos, es decir, que sería muy difícil para las células jóvenes alcanzar la etapa de granulocito maduro y su consiguiente pasaje a la circulación. En los casos en que el mielograma es normal habría un trastorno de orden

quimiotáctico que impediría el libre pasaje de las formas maduras a la circulación. Considera que las reacciones hiperplásicas son de orden secundario reaccional y que el hecho de encontrar un mielograma rico en elementos granuloblásticos no excluye la posibilidad de que, en una etapa previa, éste haya pasado por un estado de aplasia transitoria.

En lo que se refiere al problema del diagnóstico citológico de la agranulocitosis, hay circunstancias en que éste es muy sencillo: son aquellos casos en los cuales la leucopenia con granulocitopenia sanguínea se acompaña de un mielograma con aplasia completa de la serie granuloblástica. Puede en cambio ser relativamente difícil cuando el mielograma es de tipo hiperplásico, máxime si se acompaña de pasaje de formas mieloides inmaduras a la circulación y de síndrome hemorrágico. En estos casos, el diagnóstico diferencial con las leucemias agudas puede ser muy delicado. A favor de agranulocitosis estarán los siguientes elementos de juicio: la falta de anemia, plaquetopenia e hiatus leucémico y la ausencia de esplenomegalia, adenopatías e infiltraciones granuloblásticas en otras vísceras y tejidos, como sucede constantemente en las leucemias, que son afecciones sistematizadas.

El diagnóstico diferencial con las anemias aplásicas se basará en la intensa anemia con plaquetopenia y síndrome hemorrágico que traducen en estas un estado de insuficiencia global de la médula ósea.

En *resumen*: podemos definir a los estados agranulocitarios como síndromes hematoclinicos con un componente periférico constante: la leucopenia con granulocitopenia, sin alteraciones importantes en los glóbulos rojos ni en las plaquetas y un componente central variable: que puede oscilar desde el mielograma normal hasta el mielograma con aplasia o hiperplasia granuloblástica.

El bazo y los ganglios conservan macroscópicamente un aspecto normal. Histológicamente se puede observar un cierto grado de hiperplasia del sistema retículoendotelial.

Un hecho interesante es la comprobación de proliferaciones microbianas en el seno de las lesiones necróticas, debidas a infecciones terminales favorecidas por la falta de la defensa granulocitaria. Los gérmenes más frecuentemente encontrados son el estrepto, el neumó, el estafilo, el coli y el perfringens.

*Evolución y pronóstico.*—La agranulocitosis de Schultz tiene en general una marcha rápida llevando a la muerte en un plazo de tiempo comprendido entre cuatro días y una semana o, a lo más, dos semanas. El enfermo es llevado a la muerte, en general, en forma precipitada por infecciones septicémicas o bronconeumonía. Muy excepcionalmente puede curar pero, en estos casos, se han señalado recidivas.

## 29) LOS SÍNDROMES AGRANULOCITARIOS DE AUBERTIN Y LEVY

Comprendemos con esta denominación las mielosis globales aplásicas (Di Guglielmo) en las que el síndrome agranulocitario va unido a síndromes anémicos, y hemorrágicos. Estas formas eran conocidas antes de que Schultz estudiara la agranulocitosis y, muy frecuentemente, se las veía sobrevenir a consecuencia de infecciones e intoxicaciones definidas. Se les ha bautizado con múltiples designaciones que han traído mucha confusión en la nomenclología : *amielemia* (Kaznelson) , *panmielotisis* (Frank), *atrofia mieloide* (Introzzi) , *mielosis **global** aplásica* (Di Guglielmo) , etc.

Estos síndromes agranulocitarios, que corresponden a mielosis globales aplásicas, pueden presentarse como un cuadro agudo, similar al de la agranulocitosis o al de las leucemias agudas, o mismo como un síndrome a curso lento y progresivo. Según Ferrata corresponden a una atrofia primitiva de la médula que es la que condiciona la aplasia. Es por esto que se pueden distinguir dos tipos clínicos dentro de los síndromes agranulocitarios:

- a) La atrofia mieloide aguda o aleucia hemorrágica de Frank.
- b) La atrofia mieloide progresiva de Ferrata.

### a) La **atrofia mieloide aguda o aleucia hemorrágica de Frank.**

**Estudio clínico.**-Comprendemos con esta denominación una forma morbosa caracterizada por la involución global del parénquima mieloide, acompañada precoz o tardíamente de un síndrome hemorrágico, a evolución aguda o subaguda. Constituye una entidad muy vecina a la agranulocitosis de Schultz y pueden verse formas de pasaje entre una y otra. Presentan semejanzas en el aspecto clínico y en los factores etiológicos. Si bien en muchos casos, en que la afección obedece a una etiología neta (administración de neosalvarsán, por ej.), se puede invocar una mielopatía tóxica, no existen hechos experimentales que puedan reproducir esas mielopatías tóxicas con dosis tan pequeñas de neosalvarsán : existen, por tanto, en el organismo humano, causas predisponentes que nos muestran una vez más las correlaciones que existen entre las formas, sintomáticas y las formas esenciales.

La iniciación de la enfermedad y las condiciones etiológicas son idénticas a las de la agranulocitosis. Una vez declarada, la enfermedad se caracteriza por fiebre alta, estado infeccioso grave, angina necrótica y síntomas de diátesis hemorrágica grave,

rápidamente sobrevenida, aunque precedida habitualmente de pequeños síntomas premonitores (gingivorragias, metrorragias, etc.). En las formas a curso lento domina el cuadro hemorrágico y la afección se presenta con la apariencia clínica de un púrpura infeccioso.

### **Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos**

El **hemograma** nos muestra, en la serie blanca, una leucopenia con granulocitopenia grave. En la serie roja, **anemia** con escasa anisocitosis, sin poiquilocitosis y sin policromatofilia y con tendencia a la macrocitosis; el valor globular es igual o ligeramente superior a la unidad; a veces se encuentra algún normoblasto. Las **plaquetas** están disminuídas, hay **trombopenia**; el tiempo de sangría está prolongado y el de coagulación es normal (**síndrome purpúrico**). No hay signos de hemólisis exagerada: la bilirrubinemia es normal o baja, el bilinógeno fecal normal, la bilis clara y no hay urobilinuria.

La **médula ósea** aparece amarilla, mismo en las epífisis de los huesos largos; el estudio histológico permite comprobar la rareza de elementos celulares; los megacariocitos han desaparecido completamente y se encuentran rarísimos eritroblastos y elementos mielocitarios con alteraciones degenerativas. Sólo, se encuentran elementos celulares pequeños de aspecto linfoide que, en general, son diagnosticados como linfocitos pero que Di Guglielmo e Introzzi han demostrado que se trata de elementos histiocitarios capaces de desplegar actividades fagocitarias. A veces se encuentran numerosas células endoteliales, monocitarias e histioides que son la expresión de fenómenos de hiperplasia del sistema retículoendotelial (Sabrazés). Sabrazés insiste en que **en ninguna de las células medulares se observan mitosis**, como es la regla en las leucemias agudas. Tampoco se encuentran hemocitoblastos y la comprobación de estos elementos, mismo en un cuadro anatómico hipoplásico, debe orientar el diagnóstico hacia las leucemias agudas.

En los **ganglios**, que en general no presentan mayores alteraciones macroscópicas, se encuentra una discreta reacción linfoide y, especialmente, una reacción productiva de los elementos necróticodegenerativos sin caracteres específicos.

**Diagnóstico.**—El problema del diagnóstico debe recorrer, para su solución, varias etapas:

- 1ª ¿Se trata de un síndrome de aplasia o de pseudo aplasia?
- 2ª ¿Se trata de una aplasia primitiva o secundaria?
- 3ª ¿Es una aplasia primitiva total o parcial?

1ª etapa.-**Diagnóstico diferencial entre los síndromes aplásicos y los síndromes seudo aplásicos.**—Existen numerosos síndromes hematológicos llamados síndromes seudo aplásicos en los cuales el cuadro hemático se manifiesta francamente arregenerativo, mientras que no hay aplasia verdadera en los órganos hematopoyéticos. Así, se han descrito anemias graves megaloblásticas sin el cuadro medular de aplasia correspondiente (anemias seudoaplásicas) y, lo mismo, se han descrito *mielosis globales seudoaplásicas*.

La **forma seudoaplásica de la anemia perniciosa** se diferencia de la anemia perniciosa común por la asociación de un cuadro hemorrágico más intenso, su evolución rápida sin remisión y el fracaso de la hepatoterapia. El hemograma revela, igual que en los síndromes agranulocitarios, una eritroleucoplaquetopenia intensa y progresiva con ausencia más o menos absoluta de elementos hemáticos de carácter regenerativo. Para hacer el diagnóstico diferencial hay que buscar los signos de hiperhemólisis (aumento de la bilirrubinemia, urobilinuria, etc.) que es característico de las formas seudoaplásicas y también se hará el estudio del mielograma, obtenido por la punción esternal, el que en estas formas seudoaplásicas nos revela la existencia de focos de megaloblastos y de megalocitos, eritroblastos, mielocitos y elementos reticulohistiocitarios.

2ª etapa.—**¿Se trata de una aplasia primitiva o secundaria?**

-Una vez hecho el diagnóstico de aplasia verdadera, es necesario aclarar si se trata de una aplasia primitiva o si, por el contrario, se trata de una aplasia secundaria aparecida en el curso de una hemopatía que, por su localización en la médula ósea, suprime las funciones citohematógenas de esta. Desde este punto de vista conviene llamar la atención especialmente sobre las *leucemias agudas* que, por su marcha febril, sus lesiones úlcronecróticas y hemorrágicas de la mucosa faríngea, la ausencia frecuente de ganglios y de esplenomegalia simulan mucho la atrofia mieloi-de aguda o aleucia hemorrágica de Frank. En general, el hemograma de las leucemias presenta abundantes elementos inmaduros e indiferenciados con los que es suficiente para hacer el diagnóstico diferencial. Pero no sucede lo mismo en muchas **leucemias agudas Zeucopénicas**, en sus fases terminales, cuando procesos infecciosos son capaces de provocar la desaparición rápida de los hemocitoblastos presentándose entonces el cuadro hemático como si fuera aplásico. En estos casos convendrá hacer un mielograma recordando que la presencia de algún hemocitoblasto hablará a favor de un proceso leucémico.

**3ª etapa.**—¿Se trata de una **aplasia aguda primitiva total o parcial**? Si la aplasia queda limitada al sector granulocitario estaremos en presencia de una agranulocitosis de Schultz. En cambio, si junto con la agranulocitosis hay anemia y síntomas de diátesis hemorrágica, se trata de una atrofia mieloide aguda o aleucia hemorrágica de Frank.

**Evolución y pronóstico.**—El pronóstico de la atrofia mieloide aguda o aleucia hemorrágica de Frank (síndrome agranulocitario a evolución aguda) es menos grave que el de la enfermedad de Schultz y la proporción de casos susceptibles de curar es más favorable, especialmente en aquellos casos que obedecen a una etiología evidente (neosalvarsán, etc.). Las recaídas deben siempre esperarse.

#### b) **La atrofia mieloide progresiva de Ferrata.**

Se trata de una afección identificable con las **anemias aplásicas** y está caracterizada por el desarrollo de una anemia a marcha crónica pero progresiva, fatal, irreversible. Se le ha llamado también panmielotisis que quiere decir consumción total de la médula. A esta anemia grave vienen pronto a asociarse síntomas de diátesis hemorrágica purpúrica.

El **hemograma** revela una anemia intensa, con valor globular vecino a la unidad, con hematíes de forma normal y con o sin discretísima aniso-poquilocitosis y policromatofilia. Hay leucopenia intensa por hipo o agranulocitosis con linfocitosis relativa.

La etiología es muy oscura. Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden prolongar la vida y son la base del tratamiento.

#### **Etiología y patogenia de la agranulocitosis y de los síndromes agranulocitarios**

Las agranulocitosis aparecen lo más frecuentemente en forma criptogenética pero pueden verse vinculadas a causas tóxicas o infecciosas bien definidas. Los síndromes agranulocitarios son también a menudo criptogenéticos pero, con más frecuencia que la agranulocitosis, se presentan ligados a causas etiológicas determinadas. Estas causas etiológicas son banales, por lo que es necesario admitir la existencia de una predisposición especial, de una idiosincrasia particular del organismo frente al agente etiológico. Por otra parte, la carencia de granulocitos favorece mucho la instalación de infecciones secundarias que complican mucho la interpretación patogénica. Recordemos que numerosos autores limitan el concepto nosológico de la enfermedad de Schultz a la

agranulocitosis pura, criptogenética, separando de ella las agranulocitosis secundarias.

Entre las condiciones que se han señalado como causa patogénica esencial de las formas criptogenéticas se encuentran las infecciones, muchas veces, bajo la forma de infecciones focales. ocultas. Se ha pensado que existen gérmenes que por ellos mismos o por sus toxinas (estreptococo viridans, etc.) en lugar de producir leucocitosis producen leucopenia e hipogranulocitosis. También se ha hablado de una vulnerabilidad electiva de la médula ósea frente a los factores mielotóxicos y de factores constitucionales, etc., pero todas estas ideas se encuentran aún dentro del campo de la hipótesis.

Un conjunto de factores predisponentes, que disminuyen la resistencia del organismo, se mencionan como favorecedores de los agentes etiológicos. Entre los síndromes agranulocitarios cuya causa etiológica puede ser definida, cabe distinguir:

- a) Síndromes agranulocitarios provocados por agentes químicos.
- b) Síndromes agranulocitarios provocados por agentes físicos.
- c) Síndromes agranulocitarios provocados por agentes microbianos.

a) *Síndromes agranulocitarios provocados por agentes químicos.*-Entre los agentes químicos capaces de provocar síndromes agranulocitarios está, en primer término, el *benzol*, que es un producto obtenido por la destilación del carbón de hulla, que no hay que confundir con la bencina, que es un derivado del petróleo. Del *benzol* se extraen el 'benceno ( $C_6H_6$ ) y sus homólogos, el xileno y el tolueno. En los profesionales que manipulan el *benzol* se demostró la posibilidad de instalación de síndromes agranulocitarios. Lo mismo al usar este producto en el tratamiento de las leucemias. Por otra parte, Kracke por inyecciones subcutáneas de ácido orto-xibenzoico o por inyecciones intravenosas de hidroquinona (productos ambos a núcleo benzoico) logró reproducir en el animal los síndromes agranulocitarios. Pronto se vió que algunos medicamentos, que contenían núcleos benzólicos en su molécula. eran capaces de dar origen a síndromes agranulocitarios y así se han multiplicado las observaciones de estos síndromes provocados por los arsenicales trivalentes del tipo de los *arsenobenzoles* (neosalvarsán, novarsenobenzol, etc.) . Como estos productos se usan sobre todo en el tratamiento de la sífilis, se pensó que esta enfermedad constituiría una causa predisponente para la agranulocitosis, pero más tarde se vió que estos mismos productos eran

capaces de provocar síndromes agranulocitarios en sujetos no sífilíticos. En estos medicamentos hay que tener también en cuenta el papel del arsénico, ya que, en un caso de agranulocitosis de este origen, Fieschi y Baccaredda encontraron un exceso de arsénico en los órganos, especialmente en el hígado. Desde este punto de vista también conviene recordar que se han señalado síndromes agranulocitarios en el curso de la administración medicamentosa de *arsenicales pentavalentes*, que no son arsenobenzoles sino derivados aromáticos del ácido arsénico, en los que interviene el grupo benzólico. El *Stovarsol* (ácido acetilaminooxifenilarsínico), dado en inyecciones subcutáneas (Benhamou) o por boca (Weil) puede dar síndromes agranulocitarios. Lo mismo puede suceder con la triparsamida.

Pero, fuera de los compuestos benzoicos y arsenicales, otros medicamentos pueden producir síndromes agranulocitarios y entre estos últimos se han descrito numerosos casos provocados por las *inyecciones de bismuto* y de *preparados aúricos*. La sanocrisina (aurotiosulfato de sodio), el trifal, el solganal, etc., pueden desencadenar estos accidentes. También el *piramidón*, en ciertos sujetos predispuestos, es causa de síndromes agranulocitarios (Madison y Squier). El piramidón, derivado del núcleo pirazolina, es una dimetilamino antipirina y contiene un núcleo benzol que puede hacerlo hemotóxico. En los sujetos anémicos y asténicos debe restringirse el uso de drogas a base de piramidón. En aquellos sujetos que después de la administración de piramidón se quejan de vértigos, chuchos y presentan erupciones cutáneas, es conveniente suspender el medicamento. En los casos en que se administren grandes dosis de piramidón será prudente vigilar al sujeto por exámenes repetidos de sangre. Como algunos productos que contienen piramidón y que han provocado síndromes agranulocitarios contienen también *compuestos barbitúricos*, se ha pensado si estos productos no tendrían una influencia favorable en la eclosión del síndrome, pero estas ideas han sido desechadas.

Se han señalado síndromes agranulocitarios consecutivos a la administración del *dinitrofenol* (Kauffmann, Davidson, etc.), medicamento que ha sido muy utilizado en estos últimos tiempos para combatir la adiposidad y que constituye la base de gran número de productos comerciales. La acción hemotóxica está en parte subordinada al núcleo benzol de su molécula.

Con el advenimiento de las *sulfamidias* se agregó un nuevo agente etiológico de síndromes agranulocitarios. Se cree que algunos de los enfermos que hacen síndromes agranulocitarios por los sulfamidados es posible que sean sensibilizados a la droga. puesto que en muchos casos los trastornos se inician con peque-

ñas dosis, lo que permite descartar la acción tóxica propiamente dicha. Se han descrito síndromes agranulocitarios por todos los tipos de sulfamidas, incluso por la sulfadiazina. Otros agentes etiológicos que figuran en la literatura son la aminopirina, el causalin, la cibalgina, acetanilida, amidophen, cincophen, amytoi compuesto, bismarsen y neocincophen. Es interesante recordar que los casos primitivos son en general los más graves en tanto que los secundarios a una causa tóxica evidente pueden hacer una evolución favorable, una vez suspendido el tóxico e instituída la terapéutica correspondiente.

b) *Síndromes agranulocitarios provocados por agentes físicos.*—Los rayos Röntgen pueden provocar síndromes agranulocitarios complejos (De Castello) y experimentalmente se pueden reproducir los síndromes agranulocitarios con los rayos X y con ciertos cuerpos radioactivos como el torio X.

c) *Síndromes agranulocitarios provocados por agentes microbianos.*—Se han señalado síndromes agranulocitarios sobreviniendo en el curso de diversas infecciones. En la *septicemia* a *estafilococo dorado* (Türk), en el *reumatismo infeccioso poliarticular* (Landé), en la *neumonía aguda*, en las *estreptococemias* con o sin *endocarditis*, en las infecciones con *foco supurativo* (otitis, abscesos periamigdalinos, supuración renal, etc.), *infecciones tifoideas* (Pierret), *colecistitis* y *hepatitis* (Pierritz), en la *angina diftérica*, etc.

#### *Tratamiento de la agranulocitosis y de los síndromes agranulocitarios*

Cuando se reconocieron la agranulocitosis y los síndromes agranulocitarios agudos se emplearon, en vista del estado septicémico, numerosos antisépticos : mercurocromo, acridina, tripáflavina, neosalvarsán y la seroterapia antiestreptocócica, anti-diftérica, etc. Esta medicación antiinfecciosa fué rápidamente abandonada por ineficaz y, actualmente, sólo se utiliza la medicación estimulante de la gránulocitopoyesis en particular y de la mielopoyesis en general. A esto hay que agregar, en las formas sintomáticas, la supresión inmediata del agente etiológico causal

La gránulocitopoyesis puede ser estimulada :

- a) Por agentes químicos.
- b) Por agentes físicos.
- c) Por agentes biológicos.

a) *Medicación granulocitopoyética por agentes químicos.*— Es un hecho bien conocido que el ácido nucleínico, y más especialmente el nucleinato de sodio, inyectado por vía intravenosa produce primero una leucopenia que es rápidamente seguida en un aumento de los glóbulos blancos en la sangre periférica. Esta acción, sin embargo, no es constante. Jackson, en 1924, notó que existían normalmente en la sangre circulante productos derivados del ácido nucleico, tales como bases xánticas o púricas (adenina y guanina) y nucleósidos unidos a la pentosa. Estos elementos procedían de los núcleos de las células vivas. El ácido nucleico, como se sabe, está formado por la asociación de moléculas de ácido fosfórico, bases nucleínicas o púricas (xantina, guanina y adenina), bases pirimídicas (uracilo, timina y citosina) en combinaciones con pentosas. Estos cuerpos se mostraron estimulantes de la leucocitosis y fueron propuestos para el tratamiento de los síndromes agranulocitarios. Reznikoff propuso las *inyecciones de sulfato de adenina*, en inyecciones intravenosas, inyectando una solución tibia de 1 gramo de sulfato de adenina en 40 CC. de suero fisiológico. Se inyectaba esta dosis 3 veces al día durante 3 días. Jackson utilizó productos más complejos: los *nucleótidos pentósicos* que se han expedido en el comercio con la denominación de nucleótido K 96. En los casos agudos se inyectan Ogr.70 de nucleótido pentósico en 100 CC. de suero fisiológico por día, siguiendo la vía intravenosa; esta inyección es bien tolerada y da sólo una ligera sensación de calor. Al mismo tiempo se hacen inyecciones intramusculares de Ogr.70 en 10 CC. de suero fisiológico. Las inyecciones intravenosas se dan durante 4 días y las inyecciones intramusculares hasta conseguir una franca mejoría. Brugsch aconseja dar, durante 4 días, una inyección intramuscular de 20 CC. de solución de nucleótido al 7 % adicionada con  $\frac{1}{2}$  miligramo de sulfato de atropina, a las 2-3 horas después de haber comido. Esta terapéutica por nucleótidos, que en un principio pareció revolucionar el tratamiento de los síndromes agranulocitarios en la misma forma que la hepatoterapia lo hizo respecto al tratamiento de las anemias, parece que no ha dado todos los frutos que de ella se esperaban (Weil, Aubertin, etc.).

Muy vinculada con esta forma de tratamiento está la terapéutica por el *absceso de fijación* y por la *pioterapia*. El absceso de fijación tiene en estos casos un valor muy discutible puesto que si bien excita la formación de polinucleares consume al mismo tiempo una gran cantidad de estos, con lo que puede agotar definitivamente a la médula. Es una terapéutica a desaconsejar en el tratamiento de los síndromes agranulocitarios. La pioterapia, que consiste en la inyección de pus aséptico obtenido de abs-

cesos de fijación practicados' en animales, da resultados muy inconstantes.

b) *Medicación granulocitopoyética y mielopoyética por agentes físicos.*—La radioterapia "empleada a pequeñas dosis excitantes fué aconsejada por Friedemann. La dosis a dar sería de  $\frac{1}{20}$  de la dosis eritema' para Leuchtemberger y  $\frac{1}{10}$  para Friedemann. Los resultados han sido muy variables.

c) *La medicación granulocitopoyética y mielopoyética por agentes biológicos.*—Los extractos de médula ósea han dado resultados muy favorables a Watkins y a Marberg y Wiles. Como el extracto total de médula ósea necesita, para dar resultados favorables, ser administrado a altas dosis, se ha tratado de 'buscar la fracción de médula ósea que posee la actividad granulocitopoyética y se ha demostrado que ella está contenida en la fracción insaponificable. Partiendo de estos hechos se ha extraído de la médula ósea total la fracción insaponificable y se ha disuelto en aceite, obteniéndose un producto activo por vía oral que contiene el equivalente de 2 gramos de médula ósea por gota y que ha sido muy útil en la práctica, clínica. En general, los casos que no responden a esta medicación, son los síndromes agranulocitarios complejos (con anemia aplásica, etc.) o complicados. El aumento de los granulocitos se observa entre las 24 y 36 horas, es decir, mucho más precozmente que con los nucleótidos pentósicos que tardan de 4 a 5 días.

Como medioamentos biológicos capaces de estimular la mielopoyesis se han empleado : la hepatoterapia, por extractos de hígado inyectable ; su efecto parece ser siempre beneficioso y es aconsejable; la opoterapia gástrica ha sido empleada sin mayores beneficios; las transfusiones sanguíneas repetidas son también muy útiles 'porque estimulan el funcionamiento de la médula, al mismo tiempo que constituyen una terapéutica sustitutiva y antiinfecciosa.

últimamente, en Alemania, Schittenhelm, Deglmann, etc. han propuesto y realizado con éxito favorable el tratamiento por la *transfusión de sangre leucémica* (sangre de leucemia mioelide crónica) que no solamente estimularía la médula ósea sino que permitiría introducir en el organismo el número de leucocitos necesarios para que el organismo resista durante los días en que el síndrome infeccioso o tóxico está en su apogeo. Los tres casos de agranulocitosis que han sido tratados por este procedimiento han curado. Esta terapéutica tiene, sin embargo, el inconveniente de las dificultades 'prácticas de su aplicación. Hasta el presente no ha tenido ninguna consecuencia inmediata desagradable y una experiencia más amplia nos dirá cuál es su valor real.

Antes de terminar este capítulo debemos decir dos palabras acerca de los problemas que plantea la terapéutica de las infecciones que frecuentemente acompañan a los síndromes agranulocitarios, especialmente las bucofaringeas. Cuando el síndrome hematológico ha sido producido por el uso de una sulfamida, ésta debe ser suspendida; pero si es de otro origen o primitiva, puede utilizarse la sulfamidoterapia como medicación antiinfecciosa, asociada a las transfusiones y a la medicación granulocitopoyética. Dameshek y Wolfson relatan dos casos, de agranulocitosis grave que fueron tratados, por transfusiones, nucleótidos de pentosa, extracto hepático y grandes dosis de sulfatiazol. Ambos enfermos presentaban un cuadro clínico grave, con necrosis bucal avanzada, fiebre alta, taquicardia y polipnea y beneficiaron de esta terapéutica y los autores consideran que, en parte, la acción favorable fué debida a la acción antiinfecciosa de la sulfamida sobre la sepsis, permitiendo de este modo la regeneración granulocitaria espontánea en la médula ósea.